

Untersuchungen in der Indazolreihe

von

FRANZ WIMMER

UNTERSUCHUNGEN IN DER INDAZOLREIHE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt

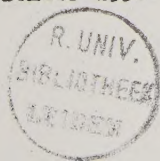
von

Franz Wimmer

aus

Schalkham

Dezember 1958



Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen
Tag der mündlichen Prüfung: 20. JAN. 1959

Meiner lieben Mutter

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit vom Oktober 1954 bis Mai 1958 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. R. H u i s g e n

danke ich herzlich für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und für die mir jederzeit erwiesene Hilfe und Förderung.

Für die Ausführung der spektroskopischen Messungen sei Frl. I. Ziegler, Frl. E. Anneser und Fr. W. Jira sowie den Herren Dr. I. Ugi und M. Huber vielmals gedankt.

Inhaltsübersicht

Theoretischer Teil.

Einleitung.....	1
I. Alkylierungen in der Indazolreihe.....	2
1. Methoden der Literatur.....	2
2. Neue Versuche zur Indazolmethylierung.....	3
3. Der Chemismus der Indazol-Alkylierung.....	4
II. Darstellung und Reaktionen der 2-Alkyl-indazol-3- metall-Verbindungen.....	8
1. Darstellung von 3-Brom- und N-Alkyl-3-brom-indazol	8
2. Grignardierung von N-Methyl-3-brom-indazol.....	9
3. Die Reaktion von Phenyllithium mit 2-Alkyl-3- brom-indazolen bzw. 2-Alkyl-indazolen.....	10
a) 2-Alkyl-indazol-carbonsäure-(3).....	10
b) 2-Alkyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol und Debenzylierung mit Phenyllithium.....	12
c) 1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol aus 1.2-Dimethyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazolium- jodid.....	14
d) 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3).....	14
e) Molekülverbindung des 2.4-Dinitro-phenyl- hydrazins mit Indazol	15
III. Die Umsetzung der N-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)- indazole mit cyclischen Stickstoffbasen: Reserpin - Modelle.....	15
IV. Die Reaktion des 1-Methyl-indazols mit Phenyllithium	18
V. Weitere Reaktionen in der 3-Stellung des Indazols bzw. der N-Alkyl-indazole.....	22
1. Die Vilsmeier-Synthese mit 2-Methyl-indazol.....	23
2. Zur Umsetzung der N-Alkyl-indazole und des Indazols mit Äthylen-oxyl/ AlCl_3 bzw. mit Oxal- ester/tert.-Butyl-kalium.....	23
VI. Chinolinverbindungen aus 2-Methyl-indazol und Maleinsäure-anhydrid.....	24

1. Die Anlagerung des Maleinsäure-anhydrids.....	24
2. Chemismus.....	27
VII. Die Umwandlung des Indazols in Tricyclo-chinazolin..	29
1. Die Pyrolyse des Indazols durch P. Jacobson.....	29
2. Konstitutionsermittlung des Umwandlungsproduktes.	30
3. Bildung und Darstellung von Tricyclo-chinazolin aus Indazol und Derivaten desselben.....	35
a) Vereinfachung und Verbesserung der Jacobson- Huber-Synthese.....	35
b) Umwandlung von Indazolderivaten.....	35
c) 3.4-8.9-13.14-Tribenzo-tricyclo-chinazolin....	35
d) Die Katalysatoren der Tricyclochinazolin-Bildg.	38
4. Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril.....	39
5. Der Mechanismus der Tricyclo-chinazolin-Bildung..	42
VIII. Zur Synthese und Umwandlung von 2-Hydroxy-3-phenyl- indazol nach K.v. Auwers.....	46
1. Die v. Auwers'schen Versuche und die Eigenschaf- ten der Produkte.....	46
2. Probleme und neue Ergebnisse zur v. Auwer'schen Synthese.....	48
3. Zum Mechanismus der Bildung und Umlagerung von 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol.....	54

Experimenteller Teil

I. Darstellung und Reaktionen der N-Alkyl-indazole.....	57
1. Darstellung von Indazol.....	57
2. 2-Benzyl-indazol.....	57
3. 2-Methyl-indazol durch direkte Methylierung.....	57
4. Reaktionen von Indazol mit NaNH_2 und Methyljodid.	58
5. Reaktionen des Indazolyl-natriums mit CH_3J	58
6. Zur Reaktion von 2-Methyl-indazol mit Methyl- jodid und Natrium-alkoholat in Äthanol.....	59
7. Zur Reaktion von 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid mit Natrium-alkoholat.....	59
8. 1- und 2-Methyl-indazol-sulfat und Trennung der isomeren Sulfate.....	60
9. 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid u. 1-Methyl-indazol	60

II. Darstellung und Reaktionen der 2-Alkyl-indazol- 3-metall-Verbindungen.....	61
1. Darstellung von 3-Brom-indazol und N-Alkyl- 3-brom-indazol.....	61
a) 3-Brom-indazol aus Indazol und NaOBr.....	61
b) Bromierung des Indazols mit Pyridin-perbromid.	62
c) Bromierung der N-Alkyl-indazole.....	63
2. 2-Methyl-indazol-3-carbonsäure aus dem 3-Brom- Derivat über die Grignardverbindung.....	64
3. Die Reaktion von Phenyllithium und 2-Alkyl- indazol bzw. 2-Alkyl-3-brom-indazol.....	64
a) Metallierung von 2-Methyl-indazol mit Phenyl- lithium und präparative Darstellung von 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3).....	64
b) Halogen-Metall-Austausch zwischen 2-Methyl-3- brom-indazol und Phenyllithium.....	66
c) Die Metallierung von 2-Benzyl-indazol und die Darstellung der 2-Benzyl-indazol-carbonsäure-3	66
d) Halogen-Metall-Austausch zwischen 2-Benzyl- 3-brom-indazol und Phenyllithium.....	66
e) 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol.....	67
f) 2-Benzyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol.....	68
g) Debenzylierung von 2-Benzyl-indazol mit Phenyllithium.....	69
h) 1.2-Dimethyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazolium- jodid.....	70
i) 1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol.....	70
j) Versuche zur Deuterierung des 2-Methyl-indazol	71
k) Deuterierung von 1.2-Dimethyl-indazoliumjodid.	71
l) 2-Methyl-3-lithium-indazol und N-Methyl-form- anilid: 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3).....	72
m) Molekülverbindung des 2.4-Dinitro-phenyl- hydrazins mit Indazol.....	73
III. Darstellung von Reserpin-Modellen.....	74
1. 1-Methyl-3-(β ,N-piperidino-äthyl)-indazol.....	74
2. 1-Methyl-3-(β ,N-tetrahydro-isochinolino-äthyl)- indazol.....	75

3. 1-Methyl-3-(β ,N-cis-dekahydro-isochinolino- äthyl)-indazol.....	76
4. 1-Methyl-3-(β ,N-dekahydro-isochinolino-äthyl)- indazol (Trans-Verbindung).....	76
5. 2-Methyl-3-(β ,N-piperidino-äthyl)-indazol.....	77
6. 2-Methyl-3-(β ,N-tetrahydro-isochinolino-äthyl)- indazol.....	78
7. 2-Methyl-3-(β ,N-cis-dekahydro-isochinolino- äthyl)-indazol.....	79
8. 2-Methyl-3-(β ,N-trans-dekahydro-isochinolino- äthyl)-indazol.....	79
9. Darstellung von 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolin...	80
10. Cis- und trans-Dekahydro-isochinolin.....	81
IV. Die Reaktion des 1-Methyl-indazols mit Phenyllithium	82
1. o- N-Methylamino -benzophenon-imin.....	82
2. Umsetzungen des o- N-Methylamino -benzophenon- imins mit Pikrinsäure in feuchtem Äther.....	83
3. 1-Methyl-3-phenyl-indazol.....	85
V. Weitere Reaktionen in 3-Stellung des Indazols bzw. der N-Alkyl-indazole.....	86
1. 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3) durch Vilsmeier- Synthese.....	86
2. Versuch zur Vilsmeier-Synthese des 1-Methylindazol	86
3. Zur Reaktion von N-Alkyl-indazol mit Äthylen- oxyd und $AlCl_3$	87
4. Zur Reaktion von N-Methyl-indazol bzw. Indazol und Oxalester.....	87
VI. Chinolinverbindungen aus 2-Methyl-indazol und Maleinsäure-anhydrid.....	88
1. Die Reaktion von 2-Methyl-indazol mit Maleinsäure- anhydrid in Eisessig.....	88
2. Die Reaktion von 2-Methyl-indazol mit Maleinsäure- anhydrid in Oxalester bzw. Xylol.....	91
3. Die Reaktion von 2-Methyl-indazol mit Maleinsäure- anhydrid ohne Lösungsmittel.....	91
4. 2-Methyl-indazol + Acetylen-dicarbonester.....	92
5. 1-Methyl-indazol + Maleinsäure-anhydrid.....	92

6. Darstellung von N-Methyl-chinolin-2.3-dicarbon-	
säure-imid.....	93

VII. Umwandlung des Indazols in Tricyclo-chinazolin..... 93

A) Darstellung von Tricyclo-chinazolin aus Indazol.	93
1. Tricyclo-chinazolin aus Indazol u. Kupfer....	93
2. Tricyclo-chinazolin aus Indazol und CuCl.....	94
3. Pyrolyse von Indazol mit CuSO ₄	95
4. Darstellung von Tricyclo-chinazolin aus	
Indazol und katalytischen Mengen NaNH ₂	95
B) Pyrolyse von Indazolderivaten.....	95
1. N-substitutierte Indazolderivate u. Kupfer...	95
2. Mischpyrolyse von Indazol und 2-Methyl-	
indazol mit Gattermann-Kupfer.....	96
3. Umwandlung von 4.5-Benz-indazol in	
3.4-8.9-13.14-Tribenzo-tricyclo-chinazolin...	96
4. Erhitzen von 2-Methyl-indazol mit NaNH ₂	97
C) Strukturaufklärung der Jacobson-Verbindung.....	98
1. Zinkstaubdestillation.....	98
2. Ätzkali-Schmelze.....	98
3. Einwirkung von 50-proz. Kalilauge.....	99
4. Erhitzen mit Acetanhydrid bei 290°.....	99
5. Einwirkung von Pyridin-hydrobromid-dibromid..	99
6. Tricyclo-chinazolin und Na ₂ S ₂ O ₄	99
7. Tricyclo-chinazolin und SO ₂ bzw. Fe(OH) ₂	100
8. Reaktion mit Phenyllithium.....	100
9. Erhitzen in Schwefelsäure.....	101
10. Druckhydrierung mit Wasserstoff/Raney-Nickel.	
in Cyclohexan.....	101
11. Druckhydrierung mit H ₂ /Raney-Nickel/Eisessig..	102
12. Hydrolyse mit konz. Salzsäure im Rohr.....	105
13. Erhitzen von Anthranilsäure mit konz. HCl....	107
D) Synthese von Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-	
benzonitril.....	107
1. o-Nitro-benzonitril.....	107
2. o-Amino-benzonitril.....	107
3. Erhitzen von o-Amino-benzonitril.....	108
4. Erhitzen von o-Amino-benzonitril mit NH ₄ Cl...108	

5. Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril und Gattermann-Kupfer bzw. Gattermann-Kupfer + NH_4Cl	108
6. Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril und CuCl	109
7. Darstellung von Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril und Natrium-amid.....	109
8. o-Amino-benzonitril und Lithium-Metall bei 200° .	110
9. Umsetzung von o-Amino-benzonitril mit KNH_2 in flüssigem Ammoniak und Thermolyse des Produktes zu Tricyclo-chinazolin.....	110

VIII. Untersuchungen mit 2-Hydroxy-3-phenyl- und 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol.....	111
1. o-Amino-benzophenon.....	111
2. 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol.....	111
3. 3-Phenyl-indazol-sulfonsäure(2)(Natriumsalz)....	112
4. 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol.....	112
5. 3-Hydroxy-indazol (Indazon).....	113
6. Reaktion des Na-Salzes von 3-Phenyl-indazol-sulfonsäure-(2) mit konz. Salzsäure.....	113
7. Die Reaktion von 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol mit SO_2 in Eisessig.....	113
Literaturverzeichnis.....	115

Anhang: IR - Spektren

Theoretischer Teil.

Die Darstellung von Substanzen mit den strukturellen Merkmalen des Reserpins bzw. Yohimbins, aber mit Indazol als Grundbaustein, stellte das erste Teilziel dieser Arbeit dar. Solche Körper sollten im Hinblick auf die große Bedeutung der Rauwolfia- und Yohimbé-Alkaloide auf ihre pharmakologische Wirksamkeit untersucht werden.

In Anbetracht der leichten Zugänglichkeit des Indazols mit der Synthese von R. H u i s g e n und H. N a k a t e n (1) lag es nahe, in die 3-Stellung des Grundkörpers eine Seitenkette einzuführen, an deren β -Stellung letztlich Basen wie Piperidin, Tetrahydro- und Dekahydro-isochinolin etc. angehängt werden sollten.

Zur Erreichung dieses Zieles schien folgender Weg gangbar: Substitution des Indazols in 3-Stellung durch Halogen, Überführung in eine metallorganische Verbindung, Reaktion derselben mit Äthylen-oxyd, Tosylierung der Carbinole und Umsetzung der Tosylate mit Basen. Aber auch die direkte Einführung der Oxäthyl-Gruppe mittels Äthylen-oxyd sowie die Oxalester-Kondensation wurden ins Auge gefaßt.

Die Indazol-NH-Gruppe mußte durch Alkylierung geschützt werden, was wegen der Möglichkeit der späteren hydrierenden Debenzylierung am besten mit Benzylchlorid erfolgen sollte. Die 1- und 2-Methyl-indazole wurden aber ebenfalls von Anfang an in die Reaktion mit einbezogen, da die Benzylkörper bei metallorganischen Umsetzungen unter Umständen anders reagieren konnten.

Im Zuge der Synthese basisch-substituierter Indazole, insbesondere bei der Bereitung der Alkyl-indazol-3-metallverbindungen, wurden Beobachtungen gemacht, die im Zusammenhang mit aromatischem Charakter und Reaktivität des Indazols bedeutsam erschienen.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Aufklärung der Struktur eines von P. J a c o b s o n aus Indazol und Kupferpulver bei der Pyrolyse erhaltenen Stoffes. Wenngleich die Konstitutionsermittlung und Synthese dieser interessanten polycyclischen Verbindung gelang, kann einstweilen nicht zwischen zwei Chemismen der Bildung aus Indazol entschieden werden. Beide enthalten für das Indazolsystem neue Reaktionen.

K.v. A u w e r s beschrieb eine interessante Umlagerung in der Oxy-indazolreihe, die auf einen gleichzeitigen Platzwechsel zweier Substituenten hinausläuft. Die Formeln für Ausgangs- und Endprodukt konnten gestützt werden.

1. Alkylierungen in der Indazolreihe.

1. Methoden der Literatur.

Die Alkylierung des Indazols zum Schutze der NH-Gruppe kann in 1- oder 2-Stellung oder an beiden N-Atomen gleichzeitig erfolgen. Die Trennung der 1- und 2-Alkyl-indazole ist zeitraubend und verlustreich, sodaß selektive Alkylierungen erstrebenswert erscheinen.

Die direkte Benzylisierung von Indazol mit Benzylchlorid bei 100° zu 2-Benzyl-indazol (2) ließ sich verbessern und liefert 58 % d.Th. des reinen Isomeren. Ausführung der gleichen Reaktion bei 170-190° gibt reines 1-Benzyl-indazol (2). Wesentlich ungünstiger liegen die Verhältnisse bei der Darstellung der Methyl-indazole. Durch Einwirkung eines Überschusses Methyljodid auf Indazol bei 100° im Autoklaven nach E. F i s c h e r (3), Ph. S c h a d (4) und K. v. A u w e r s (5) kann reines 2-Methyl-indazol bei Mol-Ansätzen nur mit einer Ausbeute von 50 % d.Th. erhalten werden. Bei der thermischen Zersetzung von Indazol-2-carbonsäure-methylester nach K.v. A u w e r s (2) erhält man 25 % d.Th. an 2-Methyl-indazol; bei Verwendung des entsprechenden Äthylesters nur 12 % d.Th. der 2-Äthylverbindung.

Die Methylierung des Indazols mit Methyljodid bei höherer Temperatur in Analogie zur Darstellung des 1-Benzyl-indazols liefert nach meiner Erfahrung kein 1-Methyl-indazol; im Gegensatz zu dort muß hier im geschlossenen Rohr gearbeitet werden, wobei das Entweichen von Jodwasserstoff unmöglich ist.

Nach E. F i s c h e r (3) können 1-Methyl-indazole aus schwerzugänglichen, monomethylierten o-Aminoketonen über deren Nitroso- und Hydrazoverbindungen nur in mäßigen bis schlechten Ausbeuten erhalten werden.

K.v. A u w e r s (5) entdeckte die Bildung von 1-Methyl-indazol neben der von 2-Methyl-indazol bei der Indazol-Methylierung in alkalischem Medium. Die saubere Trennung der dabei erzeugten Isomerengemische, sei es über die Pikrate, sei es durch fraktionierte Destillation und Kristallisation, stellt in jedem Falle eine sehr verlustreiche und zeit-raubende Prozedur dar; eine Verbesserung des Verfahrens ist mir nicht gelungen. Auch die geringere Löslichkeit des 1-Methyl-indazol-sulfats in Alkohol bietet kein rationelles Trennungungsverfahren; wir können lediglich eine Spitzenfraktion des reinen 1-Methyl-indazols gewinnen. Sonst sind übrigens die Abkömmlinge des 2-Methyl-indazols weniger löslich. Günstiger für die Darstellung von 1-Methyl-indazol erweist sich dagegen die ebenfalls von K.v. Auwers gefundene Thermo-lyse des 1.2-Dimethyl-indazolium-jodids (5); hier können wir Ausbeuten von 80-85 % d.Th. an reinem 1-Methyl-indazol auf relativ einfachem Wege erzielen. Die hierzu erforderliche Zweitmethylierung des Indazols, durch K.v. Auwers mit Methyl-jodid bei 100° im Rohr ausgeführt, läßt sich durch einfaches Rückflußkochen des Monomethyl-indazols mit einem großen Methyljodid-Überschuß mit 98 % d.Th. an Reinkristallisat erzielen.

2. Neue Versuche zur Indazolmethylierung.

Durch mehrtägiges Rückflußkochen von Indazol mit überschüssigem Methyljodid kann 2-Methyl-indazol mit einer Ausbeute von 85-90 % d.Th. hergestellt werden. Die erhoffte Rein -

darstellung von 1-Methyl-indazol durch direkte Methylierung von Indazolyl-natrium mit Methyljodid in absolutem Dioxan gelingt nicht. Auch hierbei werden Isomerengemische erhalten, deren Prozentuale Zusammensetzung zwar eine deutliche Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur zeigt (Tab.1), aber auch bei höherer Temperatur noch rund 3-5 % d.Th. an 2-Methyl-indazol neben 85-90 % d.Th. an 1-Derivat enthält. Immerhin stellt dieses Verfahren einen brauchbaren Weg zur Darstellung von 1-Methyl-indazol dar, wenn man bei 100° arbeitet und die kleinen Mengen an 2-Methyl-indazol als schwerlösliches Pikrat abtrennt.

Setzt man dagegen Indazol mit einer äquimolaren oder größeren Menge Natriumamid in siedendem Benzol um und gibt dann die der NaNH_2 -Menge entsprechende Menge Methyljodid zu, so ist keine Indazolmethylierung zu verzeichnen.

Die Umsetzung von Indazol mit Paraformaldehyd/Ameisensäure führt bei 6-stündigem Kochen unter Rückfluß zur Bildung harziger Produkte; N-Methyl-indazole werden nicht gefunden. Auch bei der Reduktion von Indazol-2-carbonsäure-methyl-ester mit Lithiumalanat entsteht kein 2-Methyl-indazol.

3. Der Chemismus der Indazol-Alkylierung.

Nach den von K. v. Auwers und uns gemachten Beobachtungen läßt sich die Indazol-Alkylierung folgendermaßen beschreiben: Unterhalb rund 100° führt sie in Abwesenheit von Alkali zur ausschließlichen Bildung der Salze des 2-Alkyl-indazols; ab ca. 170° werden unter Entweichen von HX nur noch 1-Alkyl-indazole erhalten. Im dazwischenliegenden Gebiet dagegen treten stets Isomerengemische auf, deren Zusammensetzung sich mit steigender Temperatur mehr und mehr nach der Seite der 1-Derivate verschiebt (Tab.1).

Aus der Bildung des 2-Alkyl-indazols bei der direkten Alkylierung darf man schließen, daß die Position 2 das nucleophile Zentrum des Indazolsystems ist. Eine Isomerisierung des 2-Alkyl- in 1-Alkyl-indazol auf thermischem Wege ist nicht zu erzielen, weder in neutralem, noch in saurem oder alkalischem Medium. Selbst in Gegenwart von Alkylierungs -

mittel tritt im sauren oder alkalischen Milieu auf thermischem Wege eine Isomerisierung der 2-Alkylverbindung nicht ein; das Produkt einer Zweitalkylierung ist nur dann isolierbar, wenn freies 2-Alkyl-indazol vorliegt; dann erfolgt sie bereits bei 42° schnell und quantitativ. Der Zweitalkylierung eines 2-Alkyl-indazol-Salzes muß also notwendigerweise eine thermische HX-Abspaltung vorausgehen.

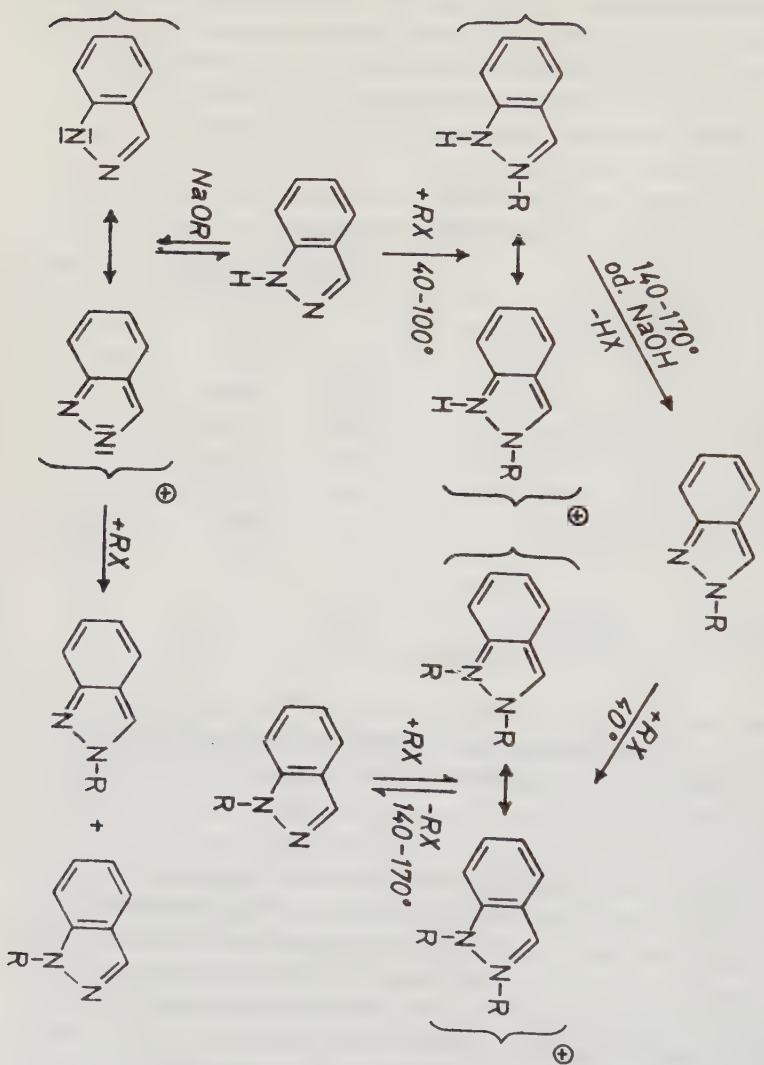
Tab.1: Temperatur-Abhängigkeit der Indazol-Alkylierung.

Komponenten		Temp. (°C)	Ausbeuten in % d. Th.		
			Ges.	2-Derivat	1-Derivat
Indazol	Benzylchlorid	100	71	71	0
		170	99	0	99
Indazol	Methyljodid	42	90	90	0
		100	50	50	0
Indazol-Ag	Methyljodid	18	58	58	0
		50	94	63	31
Indazol-Ag	Äthyljodid	30	97	47	50
		40	93	8	85
		50	94	0	94
Indazol-Na	Methyljodid	18	48	28	20
		100	92	5	87

Bem.: Die Umsetzungen von Indazol mit Methyljodid bei 42° und die von Indazolyl-natrium mit Methyljodid wurden von uns ausgeführt, die übrigen von K.v. Auwers.

Die in Gegenwart des Alkylierungsmittels erfolgende Bildung der 1-Alkyl-indazole aus den Salzen der 2-Alkyl-indazole in von der Temperatur abhängiger Reaktionsgeschwindigkeit muß auf Grund dieser Ergebnisse über die Stufe der 1.2-Dialkyl-indazolium-Salze ablaufen; letztere spalten bekanntlich bei höherer Temperatur (140-190°) wieder RX ab, nun aber aus Stellung 2 unter Hinterlassung von 1-Alkyl-indazol. In Gegenwart von Alkali steigt mit der Entfernung des Protons vom Stickstoff der nucleophile Charakter, der sich jetzt

Schema zur Indazol-Alkylierung



mit etwa gleicher Stärke an den N-Atomen 1 und 2 entfaltet. Beim Arbeiten mit zwei Mol Alkylierungsmittel gelangte K.v. Auwers (5) zu Gemischen von 1- und 2-Alkyl-indazolen (Gesamtausbeute 90-95 % d.Th.); die Verwendung von nur ein Mol Alkylierungsmittel ändert an diesem Ergebnis nichts, wie ich am Beispiel der Methylierung von Indazolyl-natrium in Dioxan zeigen kann (Tab.1). Vermutlich finden die 1- und 2-Alkylierung des Anions nebeneinander statt.

Es sei in diesem Zusammenhang auch auf eine Beobachtung von R. H u i s g e n und H. J. K o c h (6) hingewiesen: Bei der Einwirkung von Diazomethan auf 5-Nitro-indazol wird das Gemisch der kristallisierten 1- und 2-Methylverbindungen erhalten. Mit einer vergleichbaren nucleophilen Aktivität der beiden N-Atome ist diese Tatsache wohl vereinbar.

Auf keinen Fall verläuft die Bildung der 1-Derivate in Gegenwart von Alkali, wie vorübergehend diskutiert und bereits von K.v. Auwers vorgeschlagen, über die Stufe der 1.2-Dialkylverbindungen:

- a) Nach Behandlung von 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid mit äthanolischer Natriumäthylat-Lösung kann kein 1-Methyl-indazol nachgewiesen werden.
- b) Durch 2-stdg. Erhitzen von stöchiometrischen Mengen 2-Methyl-indazol, Natriumäthylat-Lösung und Methyljodid auf dem Dampfbad tritt keine Veränderung des 2-Methyl-indazols ein; letzteres wird quantitativ zurückgewonnen.

Das Ausbleiben der in Abwesenheit von Alkali so leicht ablaufenden Zweitmethylierung ist aber nicht länger erstaunlich, wenn man annimmt, daß zwar das Indazol-Anion stärker nucleophil reagiert als das Alkoholat-Anion, nicht aber das System des N-Alkyl-indazols; nach erfolgter Erstmethylierung des Indazol -Anions setzt die Methylierung des Alkoholat -Anions ein, d.h. die Williamson'sche Äthersynthese kommt zum Zuge.

Warum wird von der Entmethylierung des 1.2-Dimethyl -indazolium-Ions nur die Stellung 2 betroffen? Vom 2-Methyl-indazol ist nur noch eine neutrale Grenzformel neben mehreren zwitterionischen denkbar. Gegenüber 1-Methyl-indazol oder dem Grundkörper selbst erscheint somit die Mesomerie-Energie vermindert. Da bereits der Übergangszustand der

wohl nach S_N2 erfolgenden Entmethylierung von der erhöhten Mesomerie-Energie profitiert, nimmt der ausschließliche Angriff auf die 2-Methyl-Gruppe nicht wunder.

II. Darstellung und Reaktionen der 2-Alkyl-indazol- 3-metall-Verbindungen.

1. Darstellung von 3-Brom- und N-Alkyl-3-brom-indazol.

K.v. A u w e r s (7) stellte 3-Brom-indazol aus Indazol und Natrium-hypobromit dar und gewann daraus durch Methylierung mit Dimethyl-sulfat ein Gemisch von 1- und 2-Methyl-3-brom-indazol.

Bei der Nacharbeitung liefert die Bromierung nur 10-25 % d. Th. an reinem 3-Brom-indazol; daneben fallen wie bei K. v. Auwers reichlich braune Schmieran, welche in der Hauptsache aus 3.5-Dibrom-indazol vom Schmp. 241-243° (Lit. 243 bis 244°) bestehen. Durch Methylierung mit Dimethyl-sulfat bei 100° lassen sich nur 55 % d. Th. an schwer trennbarem Isomerengemisch erhalten. Es gelingt zwar, die NaOBr-Bromierung mit einer sehr feinteiligen, wässrigen Suspension des Indazols auf eine Ausbeute von 74 % d. Th. an Reinkristallisat zu bringen.

Die Alkylierung des 3-Brom-indazols verläuft nicht mehr selektiv. Als Folge verminderter Basizität hat man von vorne herein eine Reaktionerschwerung zu erwarten. So scheint Benzylchlorid bei Temperaturen unter 150-170° nicht mehr einzuwirken, während eine beachtliche Verkohlungs- und Verharzung des Materials stattfindet. Erst nach 45 Minuten bei 170-200° kann unter HCl-Entwicklung das nicht mehr in 2n-NaOH lösliche Benzylierungsprodukt gefaßt werden; es stellt aller Wahrscheinlichkeit nach 1-Benzyl-3-brom-indazol dar (Seite 9).

Andererseits versagt die Bromierung der N-Alkyl-indazole mit NaOBr sowohl beim 1-Benzyl- als auch beim 1-Methylderivat. Auf der Suche nach einer geeigneten Bromierungsmethode erweist sich Pyridin-hydrobromid-dibromid (9) als ausgezeichnet

netes, spezifisches Bromierungsmittel. Aus Indazol selbst wird in Pyridin als Lösungsmittel 3-Brom-indazol in schneller Reaktion mit einer Ausbeute von 86 % d.Th. erhalten. Die Übertragung der Methode auf N-Alkyl-indazole aber gelingt erst in Eisessig als Reaktionsmedium; 70-95 % d.Th. betragen die Ausbeuten an fast reinen N-Alkyl-3-brom-indazolen. Auch hier dürfen nur äquivalente Mengen einer Lösung des Pyridin-perbromids in Eisessig unter Zutropfen bei guter Rührung angewandt werden; andernfalls tritt leicht die Bildung von 3.5-Dibromverbindungen ein.

Durch Methylierung von 3-Brom-indazol mit Dimethyl-sulfat erhielt K.v. Auwers (7) 1-Methyl-3-brom-indazol als gelbes Öl und 2-Methyl-3-brom-indazol als farbloses Kristallisat vom Schmp. 82-83°; das von uns durch Bromierung von 2-Methyl-indazol mit Pyridinium-perbromid in Eisessig in 70 % d.Th. erhaltene Produkt zeigt gleichen Schmelzpunkt. Dem bei der Bromierung von 1-Methyl-indazol mit Pyridinium-perbromid dargestellten gelben Öl (70 % d.Th.) wird aus Analogie - gründen die Struktur von 1-Methyl-3-brom-indazol zugeschrieben. Analog wird dem aus 2-Benzyl-indazol mit 72 % d.Th. gebildeten Festkörper vom Schmp. 98-99° die Konstitution von 2-Benzyl-3-brom-indazol und dem aus 1-Benzyl-indazol in 80 % d.Th. erhaltenen, gelben Öl die von 1-Benzyl-3-brom-indazol zugesprochen.

2. Grignardierung von N-Methyl-3-brom-indazol.

Die Umsetzung von 2-Benzyl-3-brom-indazol mit metallischem Magnesium gelingt nicht. Erst nach Zusatz äquivalenter oder größerer Mengen Äthylbromid zu den Reaktionsprodukten kann im Falle des 2-Methyl-3-brom-indazols bei anschließendem Rückflußkochen in Benzol eine geringfügige Reaktion erzwungen werden; die nach der Carboxylierung entstandene 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) reichte gerade zur Bestimmung des Schmelzpunktes aus. Dagegen können 4.5 % d.Th. an genannter Säure erhalten werden, wenn 2-Methyl-3-brom-indazol mit Äthyl-magnesium-bromid zur Reaktion gebracht und anschließend carboxyliert wird; das restliche Ausgangsmaterial kommt unverändert zurück.

1-Methyl-3-brom-indazol tritt unter den gleichen Bedingungen mit Äthyl-magnesiumbromid nicht in Reaktion.

3. Die Reaktion von Phenyllithium mit 2-Alkyl-3-brom-indazolen bzw. 2-Alkyl-indazolen.

Die Grignardierung ist wegen ihres schlechten Verlaufes präparativ bedeutungslos; gleiches gilt für die Umgrignardierung mit Äthyl-magnesiumbromid. Aus der Möglichkeit der "Umgrignardierung" darf man aber schließen, daß Phenyllithium leichter unter Halogen-Metall-Austausch reagieren muß. In der Tat kann die Reaktion mit Phenyllithium im Falle der 2-Alkyl-3-brom-indazole glatt realisiert werden.

Erstaunlich im Rahmen der bekannten Metallierungen mit lithium organischen Verbindungen (10) erscheint aber die Umsetzung des 2-Methyl-indazols mit Phenyllithium in Stellung 3; sie verläuft schon bei -45° sehr rasch, wie aus Tab.2 zu entnehmen ist. Man muß daher dem Wasserstoff-Atom in der 3-Stellung der 2-Alkyl-indazole eine beachtliche Acidität zuschreiben. Allerdings läßt sich weder am 2-Methyl-indazol noch am 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid mit schwerem Wasser, in Dioxan, auch nicht unter Alkalikatalyse, eine nennenswerte Deuterierung erzielen; es werden nur Deuteriumgehalte zwischen 0.5 bis 1.2 % festgestellt.

In präparativer Hinsicht ergeben sich gute Darstellungsmethoden für 2-Alkyl-indazol-carbonsäure-(3) bzw. 2-Alkyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazole; auch 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3) kann durch Umsetzung mit Monomethyl-formanilid gewonnen werden.

Leider ist die direkte Darstellung der entsprechenden 1-Derivate auf diesem Wege nicht möglich; die Reaktion verläuft ganz anders, wie später beschrieben.

a) 2-Alkyl-indazol-carbonsäure-(3).

2-Methyl-3-brom-indazol läßt sich mit Phenyllithium bei anschließender Carboxylierung schnell und zu 85 % d.Th. in 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) überführen. 2-Methyl-indazol

Tab.2: Darstellung der 2-Alkyl-indazol-carbonsäure-(3).

Nr.	2-Alkyl-Verbindung (mMol)	C_6H_5Li (mMol)	Temperatur (Grad)	Ausbeute (Sre.) (in % d.Th.)
<u>2-Methyl-indazol:</u>				
1	10	11	-65	21
2	38	42	0	41
3	5	6.4	20	48
4	2.8	6.4	-21	45
5	10	22	-45	70
6	5	11	0	74
7	5	11	20	77
<u>2-Methyl-3-brom-indazol:</u>				
8	10	11	-20	42
9	5	12.5	20	85
<u>2-Benzyl-indazol:</u>				
10	9.6	12.6	20	0
11	9.6	12	-20	12.5
12	5	7.5	20	32.6
<u>2-Benzyl-3-brom-indazol:</u>				
13	10.4	12	20	0
14	5.0	5.5	20	0
15	0.76	0.84	0	0

selbst liefert Ausbeuten bis 77 % d.Th. (Tab.2). Höhere Temperatur ist bei der Metallierung zu vermeiden; Rückflußkochen in ätherischer Lösung führt zu starker Verfärbung und Absinken der Ausbeute. Für die Erzielung von Ausbeuten über 50 % d.Th. scheint die Gegenwart von mindestens zwei Äquivalenten Phenyllithium nötig zu sein, wie aus Tabelle 2 hervorgeht; auch dann wird noch keine Benzoessäure gefunden, was bei Phenyllithium-Überschuß unbedingt der Fall sein müßte.

Der Konstitutionsbeweis für 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) wird erbracht durch die Analyse und Mischschmelzpunkt mit einem nach Ph. S c h a d (4) aus Isatin hergestellten Präparat.

Die analoge Umsetzung mit 2-Benzyl-indazol führt zur Bildung der gewünschten 2-Benzyl-indazol-carbonsäure-(3), wenn auch nur mit 33 % d.Th.; mit 2-Benzyl-3-brom-indazol kann merkwürdigerweise keine Carbonsäurebildung erzielt werden (Tab.2). In beiden Fällen wird schon bei tiefer Temperatur starke Verfärbung beobachtet. Die 2-Benzyl-indazol-carbonsäure-(3) entspricht im Schmelzpunkt mit 197-199°(2) der Angabe K.v. Auwers (2) für ein auf andrem Wege hergestelltes Produkt. Eine Metallierung in der α -Stellung der N-Benzylgruppe kann nicht nachgewiesen werden.

b) 2-Alkyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol.

Die Einführung einer Seitenkette von zwei Kohlenstoffatomen einschließlich einer β -ständigen, reaktionsfähigen Gruppe in die 3-Stellung des Indazols gelingt mit Hilfe von Äthylenoxyd. Die Reaktion mit 2-Alkyl-indazol-lithium-Verbindung wird am besten bei 0-5° in starker Verdünnung ausgeführt (Tab.3, Nr. 13); mit 1 Äquivalent Phenyllithium gelangt man zu 47 % d.Th. an der β -Hydroxy-äthylverbindung. Der Einsatz von 2 Äquivalenten Phenyllithium gestattet eine weitere Ausbeuteverbesserung um 15-20 % d.Th., sodaß man mit maximalen Ausbeuten um 70 % d.Th. an 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol rechnen darf (Nr. 11, 12). Das Produkt muß aus dem komplexen Reaktionsgemisch nach vorsichtigem Abziehen von 2-Methyl-indazol und β -Phenyl-äthylalkohol (Tab.3) durch Kristallisation gewonnen werden; bei Aufarbeitung durch HV-Destillation werden nur Ausbeuten zwischen 15-25 % d.Th. erhalten (Nr. 1-7).

Die Konstitution wird in Analogie zur Bildung von 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) als die eines 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazols angenommen. Die kristallisierte Verbindung wird durch Pikrat sowie Benzoessäureester weiter charakterisiert.

Mit 2-Benzyl-indazol läßt sich die analoge Umsetzung mit

Tab.3: Darstellung von 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol.

Nr.	2-Methyl-indazol (Mengen in mMol)	Phenyl-lithium (Mengen in mMol)	Äthylenoxyd (Mengen in mMol)	Äther-Menge (Lit.)	Temp. der Äthylenoxyd-Zugabe ($^{\circ}$)	Rein - Produkt (% d. Th.)
1	23	45	50	0.15	-10	18
2	30	33	36	0.15	-78	26
3	120	264	290	0.30	-78	27
4	378	454	460	1.00	-45	20
5	300	690	1000	0.25	-78	24
6	485	528	575	1.20	-45	11
7	250	275	303	1.60	-35	19
8	125	137	150	1.70	-35	44
9	125	137	150	1.70	-21	49
10	20	22	25	0.40	-78	54
11	20	42	45	0.40	-78	67
12	20	42	45	0.40	-35	64
13	125	137	200	1.70	0	47

Bem.: a) Die Temperatur der Phenyllithium-Zugabe betrug in den Versuchen Nr. 2-4 -50° , in 5 und 6 $+18^{\circ}$, in den übrigen 0° .

b) Die in den Versuchen Nr. 3, 4, 5 u. 6 durchgeführte quantitative Bestimmung des wiedergewonnen 2-Methyl-indazols betrug 70, 60, 68 und 200 mMol.

c) Die quantitative Bestimmung des in den Versuchen Nr. 3, 4, 5 u. 6 gebildeten β -Phenyl-äthyl-alkohols ergab 100, 90, 317 u. 123 mMol.

d) In den Versuchen 1 mit 7 ging der Kristallisation eine HV-Destillation voraus.

einer Ausbeute von 21 % d.Th. bewerkstelligen. 2-Benzyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol schmilzt bei $112-113^{\circ}$ und bildet ein kristallisiertes p-Nitro-benzoat.

Neben der Bildung dieses Carbinols wird eine 10-proz. Debenzylierung beobachtet. Da 2-Benzyl-indazol unter vergleich-

baren Bedingungen rein thermisch nicht verändert wird, muß Phenyllithium für diese Debenzylierung verantwortlich sein. Nach 3 Stdn. Rückflußkochen mit Phenyllithium in Äther und Hydrolyse werden 16-18 % d.Th. Indazol gefunden.

c) 1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol aus 1.2-Dimethyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazolium-jodid.

In Analogie zur Darstellung von 1-Methyl-indazol aus 2-Methyl-indazol über 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid kann auch 1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol durch Thermolyse des entsprechenden 1.2-Dimethyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazolium-jodids mit einer Ausbeute von 65-75 % d.Th. (über das Pikrat gereinigt) dargestellt werden. Dabei ist die Permethylierung des 2-Derivates durch einfaches Rückflußkochen in Methyl-jodid-Überschuß praktisch quantitativ möglich.

Die Thermolyse muß allerdings im 5-7 Gramm-Maßstab im Mikrokölbchen bei 180-230°/12 Torr so schnell wie möglich durchgeführt werden, da sonst starke Ausbeuteverminderung eintritt (49 % d.Th. bei einem 12 g-Ansatz); das entstehende Carbinol ist bei diesen Temperaturen empfindlich.

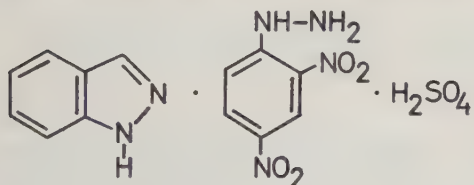
1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol ist ölig, liefert aber ein kristallisiertes Pikrat.

d) 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3).

Das Metallierungsprodukt aus 2-Methyl-indazol und Phenyllithium läßt sich mit N-Methyl-formanilid mit einer Ausbeute von 23 % d.Th. in einen Aldehyd überführen, welchem aus Analogiegründen die Struktur des 2-Methyl-indazol-aldehyds-(3) zugesprochen wird. Der Aldehyd schmilzt bei 77-77.5° und bildet ein karmoisinrotes 2.4-Dinitro-phenyl-hydrason vom Schmp. 288-289°(Z); er ist identisch mit dem nach Vilsmeier (S. 23) dargestellten Produkt.

e) Molekülverbindungen des 2.4-Dinitro-phenyl-hydrazins mit Indazol.

2.4-Dinitro-phenyl-hydrazin bildet mit Indazol in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Schwefelsäure in guter Aus-



beute aus je 1 Mol Indazol, 2.4-Dinitro-phenyl-hydrazin und SchwefelsäureKomplexe. Die Verbindungen können aus absolutem Alkohol umkristallisiert

werden. Sie sind sehr feuchtigkeitsempfindlich, in trockenem Zustand aber gut haltbar.

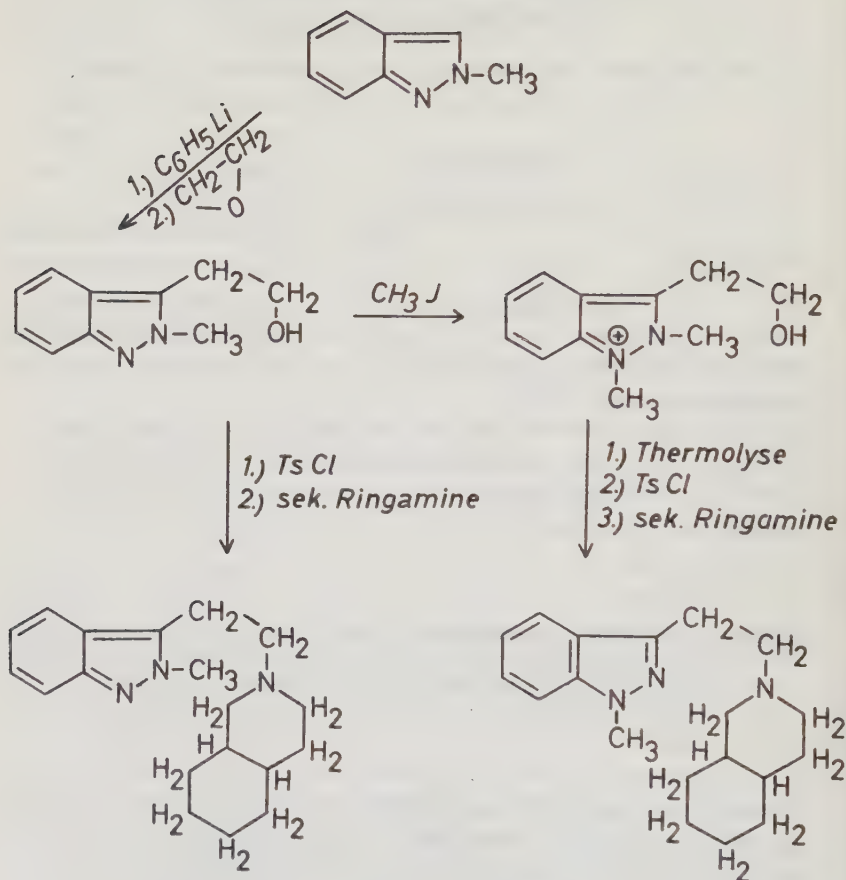
In diesem Zusammenhang sei hingewiesen auf Arbeiten von W. F r i e d r i c h und K. B e r n h a u e r (11) über Molekülverbindungen des 2.4-Dinitro-phenyl-hydrazins mit aromatischen Basen.

III. Die Umsetzung der N-Methyl-3-(β-hydroxy-äthyl)-indazole mit cyclischen Stickstoffbasen: Reserpin-Modelle.

Zur Aminierung der sek. Ringamine ist natürlich nicht das Carbinol der Indazolreihe, sondern nur dessen Ester mit starken Säuren geeignet. Eine gewisse Schwierigkeit ließ dabei die Eigenbasizität des Indazolkerns voraussehen.

Die Reaktion des Carbinols mit PBr_3 in Chloroform nach T. H o s h i n o und K. S h i m o d a i r a (12) verläuft wenig glatt. Nur bei direkter Umsetzung des Bromierungs-gemisches mit Piperidin kann 2-Methyl-3-(β-hydroxy-äthyl)-indazol mit Ausbeuten von 9-14 % d.Th. gewonnen werden.

Als günstiger erweist es sich, die N-Methyl-3-(β-hydroxy-äthyl)-indazole mit p-Toluol-sulfochlorid in Pyridin/Benzol bei Zimmertemperatur zu tosylieren und unmittelbar mit den betreffenden cyclischen Basen umzusetzen; eine vorherige Isolierung der Tosylate ist unnötig und führt sogar zu schlechteren Ausbeuten.



Sämtliche Reserpin-Modelle der Tab.4 werden nach der für 1-Methyl-3-(β ,N-piperidino-äthyl)-indazol formulierten Reaktionsfolge dargestellt. Als Ringbasen werden Piperidin, Tetrahydro-isochinolin sowie cis- und trans-Dekahydro-isochinolin verwendet. Ein großer Überschuß an sek. Amin unterdrückt die Eigenalkylierung des Indazolsystems wirkungs- voll; die überschüssige Base ist leicht zurückzugewinnen. Die Tosylierung wird allgemein nur mit 3-5 % Überschuß an p-Toluol-sulfochlorid auf 15 Stdn. Dauer reduziert; die Um-

Tab.4: Reserpin-Modelle.

V e r b i n d u n g e n	Pikrat Schmp.(°)	Chlorhydrat Schmp.(°)	% d.Th.
1-Methyl-3-(β ,N-piperidino- äthyl)-indazol	176-177	191-192	61
1-Methyl-3-(β ,N-tetrahydro- isochinolino-äthyl)-indazol	192-193(Z)	224-227	50
1-Methyl-3-(β ,N-cis-dekahydro- isochinolino-äthyl)-indazol	137-140	228-233	32
1-Methyl-3-(β ,N-trans-dekahydro- isochinolino-äthyl)-indazol	151-153	223-225	22
2-Methyl-3-(β ,N-piperidino- äthyl)-indazol	204-206(Z)	206-209(Z)	76
2-Methyl-3-(β ,N-tetrahydro- isochinolino-äthyl)-indazol	193-195	149-154(Z)	48
2-Methyl-3-(β ,N-cis-dekahydro- isochinolino-äthyl)-indazol	204-206	157-164	28
2-Methyl-3-(β ,N-trans-dekahydro- isochinolino-äthyl)-indazol	211-213	206-211(Z)	14

setzung der betreffenden Basen mit den nicht isolierten Tosylaten scheint nach 7-8 stdg. Dauer (Wasserbad) beendet zu sein. Die Reinigung der Rohbasen erfolgt am zweckmäßigsten durch zweimalige Destillation im Hochvakuum; der Vorlauf besteht aus unverändertem Carbinol, welches besonders im Falle des 1-Methylderivates wegen großer Ähnlichkeit der Siedeintervalle schwer abtrennbar ist. Eine Kristallisation der Basen ist nur im Falle des 1-Methyl-3-(β ,N-trans-dekahydro -isochinolino-äthyl)-indazols geglückt.

Die Chlorhydrate der Verbindungen werden in fast allen Fällen gut kristallisiert erhalten, wenn man sie aus der methanolisch-salzsäuren Lösung bei langsamem Zusatz von Äther/Aceton kristallisieren läßt.

Auf die sehr schwierige Beschaffung der reinen cis- und trans-Isomeren des Dekahydro-isochinolins sei nur kurz hingewiesen (Exp. Teil). Schon die nach B. W i t k o p (13) durchgeführte Hydrierung verläuft nicht nach Wunsch und liefert erhebliche Quantitäten (20-65 %) höhersiedender Nebenprodukte.

Als sehr verlustreich erweist sich aber die Trennung der Isomeren mit Hilfe der fraktionierten Kristallisation der Pikrate, z.T. unter manueller Auslese der Kristalle.

IV. Die Reaktion des 1-Methyl-indazols mit Phenyllithium.

Ganz im Gegensatz zur glatten Metallierung der 2-Alkyl-indazole mit Phenyllithium können bei 1-Alkylderivaten nach anschließender Carboxylierung keine Carbonsäuren gefunden werden. Es erfolgt eine mit mindestens 58 % Ausbeute ablaufende Addition an die CN-"Doppelbindung" des 1-Methyl-indazols unter Bildung eines gelben Öls, in welchem zunächst das 1-Methyl-3-phenyl-2.3-dihydro-indazol vermutet wurde. Die Analyse der freien Verbindung und des Pikrates derselben stimmen auf die genannte Dihydroverbindung.

Die Eigenschaften der Base weichen völlig von der des aromatischen, um 2 H ärmeren 1-Methyl-3-phenyl-indazols (14) ab. Jedoch erweist sich das ölige Reaktionsprodukt entgegen der Erwartung als nicht dehydrierbar; weder mit Nitrobenzol, Pikrinsäure, Chloranil, Raney-Nickel/Luftsauerstoff, noch mit hochaktivem Palladium-Schwarz bei 200-250° kann ein Effekt erzielt werden. Außerdem steht die gelbe Farbe des Öls und die rote des Pikrats in Diskrepanz zur angenommenen Konstitution.

Das sehr auffällige Verhalten der Substanz bei der Herstellung ihres Pikrates liefert den Schlüssel zur Aufklärung ihrer Struktur. Während nämlich ihr dunkelrotes Pikrat A in wasserfreiem Benzol quantitativ zu gewinnen ist und sich als durchaus stabil erweist, treten bei der in üblicher Weise ausgeführten Pikratdarstellung unter Umständen 5 verschiedene Pikrate A-E in wechselnder Zusammensetzung auf, wobei A im Laufe der Zeit verschwindet.

Pikrat B und der daraus gewonnene Stoff vom Schmp. 86-86.5°

Tab.5: Reaktionen des 1-Methyl-indazols mit Phenyllithium.

Nr.	Phenyl- lithium (mMol)	1-Methyl- indazol (mMol)	Temp. (°C)	Basisches Addukt (% d.Th.)	1-Methyl - indazol zurück (mMol)
<u>Versuche mit anschließender Carboxylierung:</u>					
1	10.7	10.0	0	x	6.1
2	10.7	10.0	0	x	6.3
3	10.7	10.0	5	x	6
4	10.7	10.0	20	x	5
5	50.0	23	0	41	9.2
6	37.3	30.0	-20	18	16.6
<u>Versuche mit anschließender Hydrolyse:</u>					
7	40.0	30.0	-50	27	16.2
8	22.0	10.0	0	58	?
9	23.0	20.0	20	16	12.7
10	42.0	40.0	20	22	3.5
11	60.0	20.0	20	18	?
12	45.0	30.0	5	36	?

Bem.: a) In den Versuchen Nr. 1-6 konnte in keinem Falle das Auftreten von Carbonsäuren nachgewiesen werden; die Isolierung des basischen Produktes wurde in 1-4 nicht durchgeführt.

b) In Nr.4 wurde Phenyllithium vorgelegt, sonst 1-Methyl-indazol.

c) In Nr. 8 wurde 30 Min. unter Rückfluß gekocht, in 10 u. 11 120 bzw. 180 Minuten.

d) Die Aufarbeitung in Nr. 10 u. 11 erfolgte in Abweichung zur Vorschrift durch unmittelbare Pikratfällung.

sind noch unbekannt, Stoff C wird als Ammonpikrat identifiziert, E stellt das Pikrat von unverändertem 1-Methyl-indazol dar.

Tab.6: Fraktionierte Pikrat-Fällung.

Pikrat	Versuch Nummer			E i g e n s c h a f t e n		
	9	10	11	Erscheinungsform	Schmp. (°C) Roh	Äthanol
A	+	-	-	Dunkelrote Nadeln	157-163	165-167
B	+	+	-	Orange, gut ausgebildete Polyeder oder Blättchen	166-175	177-179
C	+	+	+	Gelbe, dicke Blätter oder zerfetzte Fahnen	266-270	272-274
D	+	+	+	Sehr feine, zitronengelbe Nadeln	149-154	156-157
E	-	+	+	Feine, gelbe Nadeln	125-131	130-133

Nach 15 Min. Kochen des dunkelroten Pikrates A in feuchtem Essigester erhält man 80-85 % d.Th. Ammonpikrat C und nach dessen Abtrennung bei Zusatz weiterer Pikrinsäure mit 80-85 % Ausbeute ein gelbes Pikrat, in der Tab.6 als D bezeichnet. Die aus D in Freiheit gesetzte Base schmilzt bei 70-71° und wird durch Mischprobe mit einem nach H. S t a u d i n g e r und N. K o n (15) hergestellten Präparat als o-(N-methyl-amino)-benzophenon erkannt.

Entweder wird der Ring des vermeintlichen Dihydroderivates durch Einwirkung der Pikrinsäure geöffnet oder aber es hat bereits bei der Phenyllithium-Addition eine Ringöffnung des Indazolgerüsts stattgefunden. Zur Klärung wird zunächst das Pikrat des 1-Methyl-3-phenyl-indazols untersucht. Bereits K.v. A u w e r s (16) machte auf dieses Pikrat, das einzige dunkelrot gefärbte Pikrat der Indazolreihe, aufmerksam und hob dessen Instabilität hervor. Im Gegensatz zu den Literaturangaben läßt sich aber dieses dunkelrote Pikrat des 1-Methyl-3-phenyl-indazols ohne Veränderung aus Benzol umkristallisieren oder in Essigester kochen. Das gelbe Pikrat des 2-Methyl-

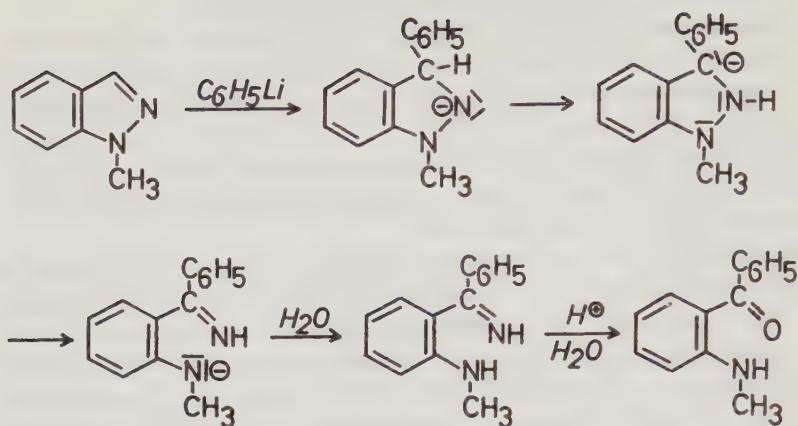
3-phenyl-indazols zeigt sich ähnlich stabil.

Dabei sind die wegen der ungeklärten Struktur der Vorstufe "2-Oxy-3-phenyl-indazol" bis vor wenigen Jahren evtl. bestehenden Zweifel an der Konstitution des 3-Phenyl-indazols heute beseitigt: D. H. H e y und R. D. M u l l e y (17) erhielten nämlich aus 2-Acetamido-diphenyl-methan über die Nitrosoverbindung 3-Phenyl-indazol, welches mit dem Auwers'schen Produkt identisch ist.

Die Ringöffnung findet vermutlich bereits bei der Einwirkung von Phenyllithium auf 1-Methyl-indazol statt. Die IR-Spektren des o-(N-Methyl-amino)-benzophenons und des öligen primären Reaktionsproduktes legen die Konstitution des letzteren als Ketimin der erstgenannten Verbindung nahe. Die CO-Schwingung des aminosubstituierten Benzophenons wird im KBr-Preßling bei 6.19μ gefunden; im Spektrum des Imins tritt bei 6.23μ eine scharfe Bande auf, die der Valenzschwingung der CN - Doppelbindung zugesprochen wird. Nach P. L. P i c k a r d und G. W. P o l l y (18) sollen Ketimine stets um $0.21-0.23\mu$ langwelliger absorbieren als die betreffenden Ketone. Möglicherweise führt in vorliegendem Falle die Wasserstoffbrücke mit der o-Methylamino-Gruppe des benachbarten aromatischen Kerns zu einer gewissen Nivellierung.

Die bei $3.08-3.12\mu$ zu erwartende NH-Schwingung der Ketimine tritt, wenn auch nur in mäßiger Stärke und recht breit, bei 3.09μ auf. Daneben zeigt sich bei 3.30μ eine weitere Bande, welche dem o-(N-Methylamino)-benzophenon fehlt; wir vermuten in dieser Bande die Streckungsschwingung des NH der Imino - gruppe.

Auf Grund des Analysenergebnisses, der Deutung des IR-Spektrums und der Verseifung zum entsprechenden Benzophenon unter Freiwerden von Ammoniak dürfte an der Konstitution des gelben Öls als o-(N-Methylamino)-benzophenon-imin kaum ein Zweifel möglich sein. Wie hat man sich die Ringöffnung des 1-Methyl-indazols im Zuge der Phenyllithium-Addition vorzustellen? Das primäre Anlagerungsprodukt des Phenyl-anions bildet unter Protonenverschiebung zum N-Atom 2 ein stark mesomeriestabilisiertes Benzyl-Anion. Das neue System kann aber einen noch energieärmeren Zustand erreichen durch einfache Elektronenverschiebung, wobei unter Ausbildung einer



CN-Doppelbindung und gleichzeitiger Sprengung der NN-Bindung das noch stabilere Anilid-anion entsteht.

Die Funktion der Pikrinsäure bei der beobachteten Umwandlung ist lediglich die einer Säure bei der Verseifung. In trockenem Benzol läuft diese Umwandlung nicht ab.

V. Weitere Reaktionen in der 3-Stellung des Indazols

bzw. der N-Alkyl-indazole.

Indazol und N-Alkyl-indazole werden mit dem milden, daher selektiven Bromierungsmittel Pyridin-hydrobromid-dibromid zunächst ausschließlich in 3 bromiert, bevor die Reaktion an den C-Atomen 5 und 7 einsetzt. E. B a m b e r g e r (61) berichtet über die Azokupplung des Indazols, die gleichfalls nur in 3 erfolgt.

Diese Ergebnisse zeugen von einer, wenn auch nur wenig, erhöhten Reaktionsbereitschaft der Stellung 3 gegenüber elektrophilen Agentien. In einigen weiteren Versuchen sollte diese Eigenschaft geprüft und genützt werden.

Ein Vergleich mit Indol lohnt an dieser Stelle. Indol zeigt stark gesteigerte Reaktionsbereitschaft gegenüber elektro-

philen Angriffen in 3-Stellung; die Reaktionsfähigkeit des Benzolkerns ist verringert. Im Indazol gleichen sich die unterschiedlichen Reaktivitäten von Stellung 3 und Benzolkern so stark an, daß es schon eines sehr selektiven Bromierungsmittels bedarf, um noch einen Unterschied zwischen Kernsubstitution und Substitution in 3 feststellen zu können. Die Unfähigkeit der Alkyl-indazole zur Mannich-Kondensation (20) läßt den Schluß zu, daß die Indazol-3-Reaktivität gegenüber der des Indols erniedrigt ist.

1. Die Vilsmeier-Synthese mit 2-Methyl-indazol.

Die Bevorzugung der Position 3 des Indazolsystems ermöglicht sogar die Einführung der Formylgruppe nach A. V i l s m e i e r (19). Aus 2-Methyl-indazol, Monomethyl-formanilid und Phosphor-oxychlorid wird 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3) mit 40 % d.Th. dargestellt. Mit 1-Methyl-indazol läuft die Umsetzung unter vergleichbaren Bedingungen nicht ab. Obiges Produkt ist identisch mit dem aus der Umsetzung von 2-Methyl-indazol mit Phenyllithium und Monomethyl-formanilid erhaltenen Aldehyd (Mischprobe). An der Konstitution dieses Stoffes dürfte aus Analogiegründen mit den aus 2-Methyl-indazol-3-lithium dargestellten Stoffen kein Zweifel bestehen.

Damit ist auch der Weg zur Azlakton-Synthese des Tryptophan-Analogons des N-Methyl-indazols geebnet; das bedeutet eine wesentliche Vereinfachung gegenüber der langen Reaktionsfolge von H. R. S n y d e r (20).

2. Zur Umsetzung der N-Alkyl-indazole und des Indazols mit Äthylen-oxyd/ $AlCl_3$ bzw. mit Oxalester/tert.-Butyl-kalium.

β -Phenyl-äthyl-alkohol wird technisch aus Benzol, Äthylen-oxyd und $AlCl_3$ nach J. C o l o n g e und P. R o c h a s (22) sowie nach H. H o p f f (23) bereitet. In der Hoffnung, diese Reaktion auf die Indazolreihe übertragen zu können, wurden Versuche bei verschiedenen Temperaturen und mit verschiedenen Indazolderivaten durchgeführt. Es können aber bis jetzt keine positiven Ergebnisse verzeichnet werden.

Auch dem Versuch der Einführung der Oxalylgruppe mit Hilfe von Oxalester und tert.-Butylkalium war kein Erfolg beschieden. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß japanische Forscher (24) selbst Indazol-magnesiumbromid nicht mit Oxalester umzusetzen vermochten.

VI. Chinolinverbindungen aus 2-Methyl-indazol

und Maleinsäureanhydrid.

Im Zuge der Aufklärung des Mechanismus der Tricyclo - chinazolin-Bildung aus Indazol (S.42) interessiert auch die Frage, ob und in welcher Weise Indazole einer Reaktion mit polarisierbaren Doppelbindungen zugänglich sind. Es werden die Umsetzungen von 1- und 2-Methyl-indazol mit Maleinsäureanhydrid bzw. mit Acetylen-dicarbonensäure-äthylester unter verschiedensten Bedingungen untersucht.

1. Die Anlagerung des Maleinsäureanhydrids.

2-Methyl-indazol kann mit Maleinsäureanhydrid zur Reaktion gebracht werden, während 1-Methyl-indazol unter vergleichbaren und schärferen Bedingungen von Maleinsäureanhydrid nicht angegriffen wird. Mit Acetylen-dicarbonensäure-äthylester reagiert auch 2-Methyl-indazol in direkter Umsetzung weder bei 100° (6.5 Stdn.), noch bei 160° (3 Stdn.), 195° (6 Stdn.) bzw. 270° (2.5 Stdn.).

Für die Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid scheinen polare Lösungsmittel Voraussetzung zu sein; in siedendem Xylol werden selbst nach 20-stäg. Reaktionszeit noch 90 % des eingesetzten 2-Methyl-indazols zurückgewonnen. Der Ablauf der Reaktion beim Erhitzen der Komponenten ohne Lösungsmittel widerspricht dieser Annahme nicht, da in diesem Falle die Komponenten selbst als polare Lösungsmittel wirken. In Eisessig werden die gleichen Produkte A und B (Tab.7) in besserer Ausbeute gewonnen.

Die Reaktion ohne Lösungsmittel setzt bei rund 140° ein und

Tab.7: Reaktion von 2-Methyl-indazol mit Maleinsäureanhydrid.

Nr.	2-Methyl- indazol (mMol)	Maleinsäure- anhydrid (mMol)	Erhitzen Stdn. °C	P r o d u k t e	
				A % d.Th.	B % d.Th.
<u>Ohne Lösungsmittel:</u>					
1	10.0	20.0	3 100	0 0	0
2	10.0	10.0	3 100	0	0
3	10.0	20.0	2 150	1.4	0
4	10.0	22.0	0.8 153	2.4	0
5	10.0	22.0	0.1 180	0	0
6	10.0	10.0	5 153	5.2	0
7	20.0	20.0	4 150	5.0	0
8	20.0	40.0	1 140	4.2	8.4
<u>In Eisessig:</u>					
9	10.0	10.1	3 100		
			1 118	3.3	x
10	30.0	30.3	3 100		
			1 118	5.5	x
11	10.0	10.1	3 100		
			1 118	4.8	2.3
12	10.0	10.1	7 118	0	29.5
13	10.0	20.2	7 118	0	37.0
14	10.0	23.9	4 118	1.4	34.1
15	20.0	23.9	5 118	0	37.0
<u>In Oxalester:</u>					
16	10.0	10.0	2.5 180	1.9	x
<u>In Xylol:</u>					
17	10.0	20.0	20 160	0	0
a) Ausbeute an <u>Stoff C</u> : 15-20 % d.Th. in Nr. 13 u. 14;					
b) Rückwaage an 2-Methyl-indazol (% d. Einwaage in Klammern)					
1 (97.5), 2 (97.0), 7 (42.4), 8 (34.3), 10 (35.1),					
14 (6.1), 16 (65.0), 17 (90.0).					

verläuft bei 153-155° unter Schwärzung und CO₂-Entwicklung ziemlich heftig. Aus dem zum Teil verharzten Produkt lassen sich mit Ausbeuten von nur wenigen Prozent die Stoffe A und B isolieren. Die Ausführung der Reaktion in auf 100° erhitztem oder siedendem Eisessig liefert neben den Stoffen A und B in einigen Fällen noch ein drittes Produkt C; die prozentuale Zusammensetzung des Produktengemisches schwankt je nach den angewandten Bedingungen (Tab.7). Mit steigender Reaktionszeit nimmt A zugunsten von B ab; nach 5-7 Std. in siedendem Eisessig tritt nur noch Stoff B auf. Stoff C wird ebenfalls bei längeren Reaktionszeiten gefunden und fällt zusammen mit unverändertem 2-Methyl-indazol (6-97 % d. Einwage) an. Die Trennung und Reindarstellung der Produkte bereitet erhebliche Schwierigkeiten.

Im IR-Spektrum des Stoffes A vom Schmp. 263° tritt im Bereich der Carbonylschwingungen eine Doppelbande bei 5.70 μ und 5.83-5.90 μ auf, die auf Grund von Literaturdaten (21) charakteristisch für Diacylimide gelten darf. Die Summenformel C₁₂H₈ N₂O₂ weist auf Chinolin-2,3-dicarbonsäure - N-methyl-imid. Diese Konstitution wird durch Vergleich der IR-Spektren und durch Mischprobe mit einem aus Acridinsäure bzw. Acridinsäure-anhydrid (25) und Methylamin synthetisierten Produkt eindeutig bewiesen.

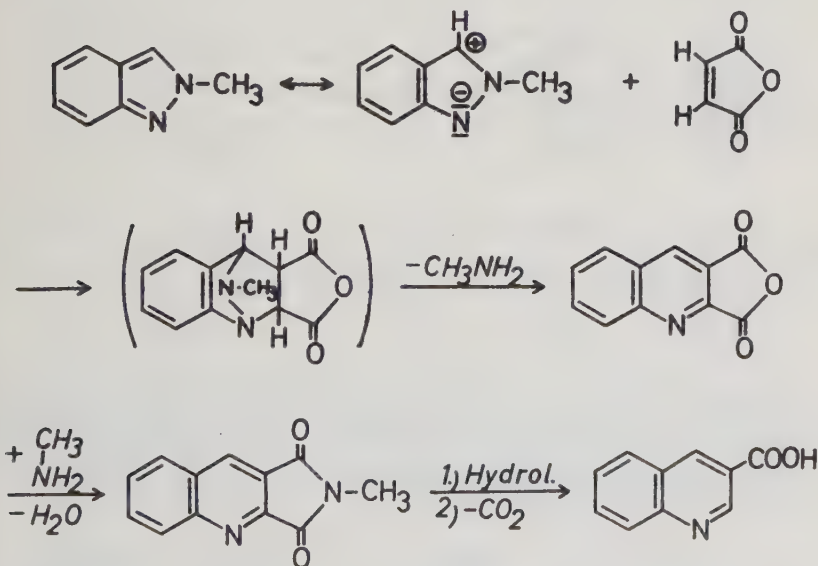
Der bei 277-278° schmelzende Stoff B wird durch Vergleich der IR-Spektren und mit Hilfe der Mischprobe als Chinolin-carbonsäure-(3) (25) erkannt und bewiesen; das Vergleichspräparat wird aus Acridinsäure durch Decarboxylierung bei 100-120° hergestellt und schmilzt bei 276-278°. Durch Verseifung von A erhält man ebenfalls B.

Stoff C schließlich wird über das Pikrat als Chinolin identifiziert.

Die Ausbeuten an Chinolin-2,3-dicarbonsäure-N-methyl-imid schwanken zwischen 1.5 und 5.5 % d.Th., die Ausbeuten an Chinolin-carbonsäure-(3) zwischen 0 und 37 %, und Chinolin wird mit 15-20 % d.Th. erhalten. Die Reaktion stellt also durchaus einen präparativ brauchbaren Weg zur Darstellung von Chinolin-carbonsäure-(3) dar.

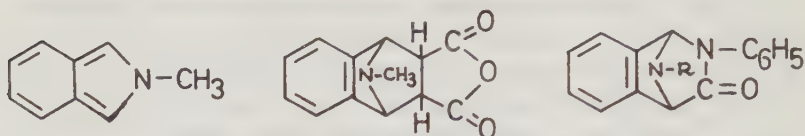
2. Chemismus.

Den einleitenden Schritt der in Eisessig bereits bei 100-120° ablaufenden Reaktion kann man entweder als Diels-Alder-Synthese oder als "dipolare 1.3-Addition" beschreiben. Das zunächst entstehende Addukt spaltet unter Aromatisierung Methylamin ab, das anschließend mit der Säureanhydridgruppe weiterreagiert. Die Chinolin-3-carbonsäure läßt sich auf die Hydrolyse des Chinolin-2,3-dicarbonsäure-anhydrids und anschließende Decarboxylierung zurückführen; eine Alternativmöglichkeit bietet die Koppelung der Decarboxylierung mit der Methylamin-Abspaltung aus dem Primäraddukt. Da Chinolin unter den Reaktionsbedingungen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht aus der 3-Carbonsäure hervorgeht, ist man zur Deutung dieses Produktes gezwungen, eine CO₂-Abspaltung des hydrolysierten Adduktes im Zuge der Aromatisierung zu postulieren.

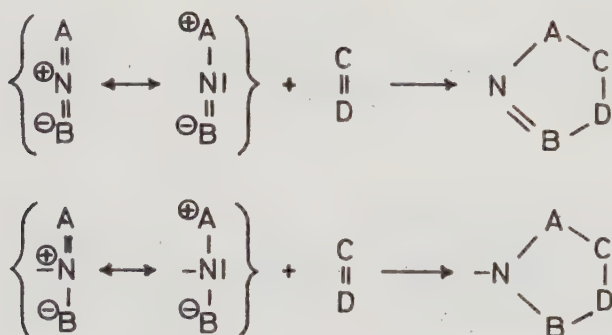


Auch das N-Methyl-isoindol lagert Maleinsäure-anhydrid an, ohne daß allerdings der Übergang in den Naphthalinabkömmling dort gelang(62).

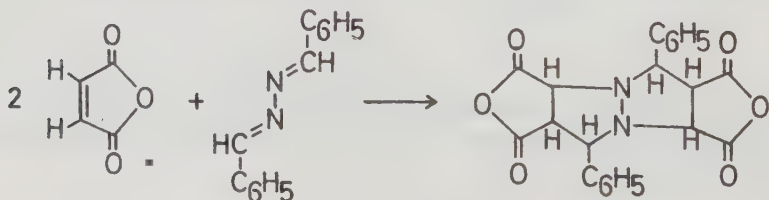
Zweifel an der Deutung als Diels-Alder-Reaktion ergeben sich aus der Fähigkeit des Phenyl-isocyanats zu gleichartiger Addition; Isocanate sind keine Philodiene(63).



Im Falle des 2-Methyl-indazols ist auch die Förderung der Maleinsäureanhydrid-Addition durch Eisessig als polares Medium kaum mit der nur wenig lösungsmittelabhängigen Dien-Synthese zu vereinen. Wir vermuten daher, daß es sich hier um eine "dipolare 1.3-Addition" handelt, mit der dipolaren Grenzformel des 2-Methyl-indazols am besten symbolisiert. Zahlreiche, zu 5-gliedrigen Ringen führende Anlagerungen von 1.3-Systemen an polarisierbare Mehrfachbindungen bieten Analogien:



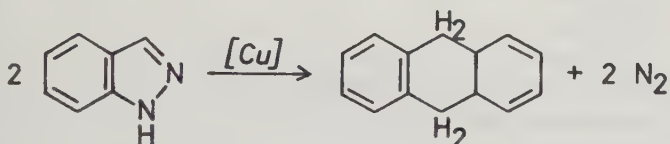
Besonders eng erscheint die Beziehung mit der als Criss-cross-Addition (26) bezeichneten Umsetzung von zwei Mol Maleinsäureanhydrid an Dibenzal-azin: hier ist eine Deutung als 1.4-Addition nicht länger möglich.



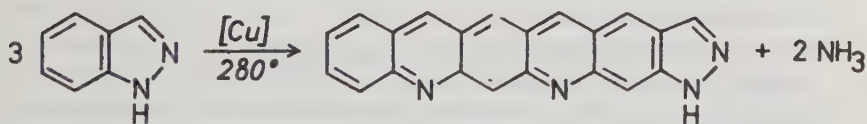
VII. Die Umwandlung des Indazols in Tricyclo-chinazolin.

1. Die Pyrolyse des Indazols nach P. Jacobson und L. Huber.

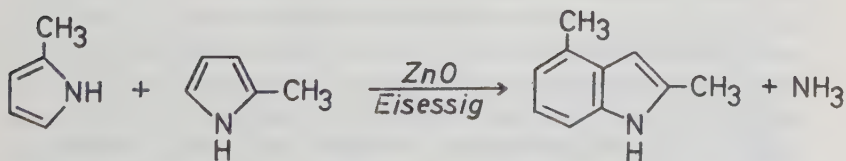
Im Jahre 1908 vermischten P. J a c o b s o n und L. H u b e r (27) gleiche Gewichtsmengen Indazol und trockenes Kupferpulver, hergestellt nach L. G a t t e r m a n n (28), und erhitzten im Bombenrohr auf 270-290° in der Hoffnung, zu 9.10-Dihydro-anthracen zu gelangen:



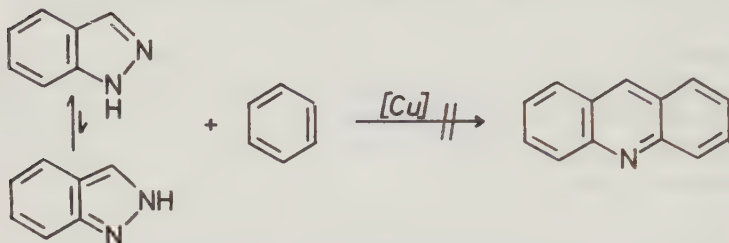
Stattdessen erhielten sie einen intensiv gelben, bei 310-311° schmelzenden Stoff von großer thermischer und chemischer Beständigkeit, dessen Molgewicht nach Beckmann zu 325-342° gefunden wurde und dessen Analyse die Summenformel $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_4$ ergab. Die beiden Forscher schlugen eine lineare Anellierung von drei Mol Indazol vor, wobei zwei Mol Ammoniak abgespalten werden sollten:



Es ist leicht erkennbar, daß bei dieser Gestaltung des Reaktionsablaufes unter Stickstoffabspaltung und Ringerweiterung die von G. C i a m i c i a n (29) und G. P l a n c h e r (30) vier Jahre früher gefundene Indolsynthese Pate stand:



Jacobson und Huber wollten in analoger Weise aus Benzol und Indazol Acridin darstellen, was ihnen aber nicht gelang:



Gegen die von Jacobson angenommene Struktur spricht in erster Linie die außerordentliche Beständigkeit des Körpers gegen thermische und chemische Einflüsse. Als Pentacenderivat müßte das Produkt sehr viel instabiler und reaktionsfreudiger sein. Außerdem ist eine Analogie zu obiger Bildungsweise von Indolen in der Pyrazolreihe nicht bekannt.

Die erneute Bearbeitung dieser merkwürdigen Umsetzung des Indazols schien ein interessantes Problem zu bieten.

2. Konstitutionsermittlung des Umwandlungsproduktes.

Die Strukturaufklärung des bei 310-311° schmelzenden, gelben Stoffes der Summenformel $C_{21}H_{12}N_4$ gestaltete sich infolge seiner Schwerlöslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln sowie seiner großen thermischen und chemischen Widerstandsfähigkeit schwierig. Der Körper zeigt bei der Zinkstaubdestillation selbst bei 510° keinerlei Veränderung; aus diesem Befund durfte auf das Vorliegen eines vollaromatischen Systems geschlossen werden. Erstaunlich ist auch die Beständigkeit gegen Alkali; weder beim 17-stdg. Erhitzen mit 50 proz. wässrig-alkoholischer Kalilauge auf 155-185° im Bombenrohr noch in der Ätzalkalischmelze tritt ein Angriff ein. Ähnlich stabil zeigt sich der Körper gegen Säuren; selbst nach 3-tägigem Erhitzen mit 65-proz. Schwefelsäure auf 160° können 95 % des Ausgangsproduktes zurückgewonnen werden. Ebenso wenig ist nach 5-stdg. Erhitzen mit konz. Schwefelsäure auf 100° bzw. 2-stdg. Erhitzen auf 275° eine Ver-

änderung zu verzeichnen. Konz. Salzsäure löst bei 12-stdg. Erhitzen im Bombenrohr auf 190-200° keine Reaktion aus. Erst unter noch energischeren Bedingungen bewirkt konz. Salzsäure einen Angriff, der zur vollständigen Hydrolyse der Molekel führt.

Alkylierungen mit Methyljodid und Dimethylsulfat bei 100° mußte schon P. Jacobson ohne Erfolg abbrechen. Nach 2-tägigem Erhitzen mit Acetanhydrid im Rohr auf 295° wird das Ausgangsmaterial quantitativ zurückgewonnen. Diese Befunde sprechen gegen eine NH-Bindung, deren Bande auch im IR-Spektrum (KBr-Preßling und in Paraffin) fehlt. Mit Pyridin-hydrobromid - dibromid in Eisessig kann keine Bromierung erzielt werden. Durch Einwirkung von konz. Salpetersäure erhielten J. K o z a k und A. K a l m u s (33) ein Produkt, welches sie für ein Trinitroderivat hielten. Mit Phenyllithium tritt Reaktion ein; bei anschließender CO₂-Einwirkung entsteht eine Carbonsäure unbekannter Konstitution. Ergebnislos verlaufen die Umsetzungen mit Natrium-dithionit, mit Schwefel-dioxyd und mit Ferrohydroxyd. Dagegen gelingt durch Druckhydrierung mit Raney - Nickel unter extremen Bedingungen ein Abbau des Stoffes. Mit Hilfe der hieraus und aus dem hydrolytischen Abbau mit konz. Salzsäure bei 235° erhaltenen Ergebnissen kann die Konstitution des von Jacobson hergestellten Produktes ermittelt werden.

a) Abbau durch Druckhydrierung.

Das aus Indazol erhaltene Umwandlungsprodukt wird mit Raney-Nickel in Eisessig bei 215-235° und 150 at Druck 7 Stdn. im Schüttelautoklaven hydriert, nachdem vorher mit Cyclohexan als Lösungsmittel unter ähnlichen Bedingungen ein nur geringer Angriff auf die Molekel erzielt werden konnte. Dabei tritt vollständige Veränderung ein. Aus den Reaktionsprodukten lassen sich durch fraktionierte Destillation zwei Flüssigkeiten isolieren, deren Konstitution ermittelt wird.

Die bei 74-77°(Badtemp.)/12 Torr siedende Fraktion besteht aus dem Essigsäureester des Cyclohexyl-carbinols (Hexahydrobenzylalkohols). Nach dem Verseifen lassen sich Essigsäure und Cyclohexyl-carbinol fassen. IR-Spektrum, Brechungsindex und Mischprobe der p-Nitro-benzoate beweisen die Identität

mit einem authentischen Präparat (31). Die Reinausbeute am Ester beträgt 20 % d.Th., berechnet für die Entstehung von 3 Mol Ester aus einem Mol Ausgangsprodukt; in Cyclohexan werden unter vergleichbaren Bedingungen nur 4.1 % d.Th. erzielt.

Bei einer Badtemperatur von 145-155°/12 Torr geht ein zweites öliges Produkt über, dessen Konstitution durch Analyse und IR-Vergleich mit einem authentischen Präparat als Hexahydro-acet-o-toluidid ermittelt wird. Die Reinausbeute an diesem Stoff beträgt 12 % d.Th., wieder berechnet für die Entstehung von 3 Mol der Verbindung aus 1 Mol Ausgangsprodukt.

b) Abbau durch Hydrolyse mit konz. Salzsäure.

Mit konz. Salzsäure im Bombenrohr gelingt durch 20-stdg. Erhitzen auf 220-235° eine vollständige Hydrolyse des Umwandlungsproduktes. Dieses wird dabei in 3 Mol Anilin, 3 Mol CO₂ und 1 Mol Ammoniak gespalten.

Anilin wird mit einer Ausbeute von 91 und 93 % d.Th. isoliert und IR-spektroskopisch sowie durch Mischprobe des Acetylderivates identifiziert. Durch quantitative IR-Analyse kann die 100-proz. Reinheit des erhaltenen Anilins, also insbesondere seine Freiheit von o-Toluidin, nachgewiesen werden.

Kohlendioxyd wird als Bariumcarbonat qualitativ und quantitativ nachgewiesen. In einer Apparatur nach H. S c h m i d (32) zur quantitativen CO₂-Bestimmung werden 89 % d.Th. an Kohlendioxyd ermittelt.

Von größeren Schwierigkeiten ist die Erfassung des Ammoniaks begleitet, die nicht über 38 % d.Th. hinausgeht.

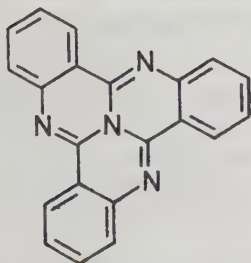
Bei der getrennten Behandlung einzelner Proben von o-Toluidin, von Indazol und von Anthranilsäure mit konz. Salzsäure unter gleichen Bedingungen zeigt sich, daß sowohl o-Toluidin als auch Indazol keine Veränderung erfahren, während Anthranilsäure, wie zu erwarten, quantitativ in Kohlendioxyd und Anilin überführt wird.

c) Konstitution.

Das aus Indazol erhaltene Umwandlungsprodukt der Summenformel $C_{21}H_{12}N_4$ ist sehr schwach basisch und hocharomatisch; durch Hydrolyse wird es zu 3 Mol Anilin, 3 Mol Kohlendioxyd und 1 Mol Ammoniak abgebaut. Da bei der Druckhydrierung der Molekel u.a. das Hexahydro-o-toluidin aufgefunden wird, ist erwiesen, daß in der fraglichen Molekel ebenfalls das Kohlenstoffgerüst des o-Toluidins vorhanden sein muß, und zwar in einer Form, die bei der sauren Hydrolyse über Anthranilsäure durch CO_2 -Abspaltung quantitativ 3 Mol Anilin und 3 Mol CO_2 liefert.

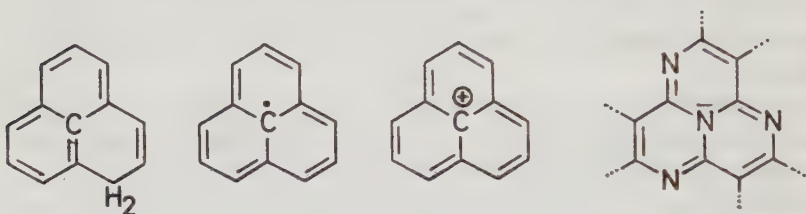
Als weiterer bedeutsamer Befund seien die Wagging-Schwingungen des IR-Spektrums erwähnt, die von den H-Atomen an den aromatischen Kernen ausgelöst werden. Es sind ausschließlich die Schwingungen o-disubstituierter Benzolkerne erkennbar (S.36). An der Bildung der Verbindung $C_{21}H_{12}N_4$ aus Indazol sind somit nur die Positionen 1-3 beteiligt.

Die in der sauren Hydrolyse nachgewiesene Sonderstellung eines der vier N-Atome legt mit der Formulierung $(C_7H_4N)_3N$ eine trigonale Symmetrie nahe. Die einzige Formel, die allen Befunden gerecht wird, ist nebenstehende eines "Tricyclo-chinazolins". Einen schönen Beweis für die Richtigkeit dieser Struktur liefert die Synthese des Stoffes aus o-Amino-benzonitril (S.39).

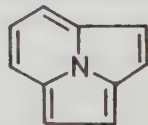


Diese Namengebung geht auf J. K o z a k und A. K a l m u s (33) zurück. Die Autoren konnten aus o-Amino-benzaldehyd und Hydantoin bei 170° mit 6 % Ausbeute, aus o-Amino-benzaldehyd und Ammonchlorid bei 230° mit 22 % Ausbeute die gleiche Verbindung isolieren, für die sie auf Grund der chemischen Eigenschaften und der Bildung obige Konstitution eines Tricyclo-chinazolins annahmen. Insbesondere sei der oxydative Abbau zu 4-Oxy-chinazolin und die elektrophile Substituierbarkeit des Stoffes unter Eintritt von jeweils 3 oder 6 Substituenten zusammen als wichtiger Konstitutionsbeweis

hervorgehoben. An der Identität des Produktes von Kozak und Kalmus und des von mir in seiner Konstitution aufgeklärten Jacobson'schen Stoffes dürfte kaum Zweifel bestehen. Schließlich sei vermerkt, daß die relativ instabile, insbesondere gegen Oxydationsmittel empfindliche Molekel des nicht vollaromatischen, isocyclischen Homologen Tribenzo-peri-naphthens durch den Einbau eines zentralen Stickstoffatoms einen erheblichen Mesomeriegewinn zu verzeichnen hat. Das äußerst stabile Tricyclo-chinazolin stellt schließlich ein



Tribenzo-tetraza-perinaphthen dar. 1950 erkannten V. B o e k e l h e i d e und C. E. L a r r a b e e (34) die Neigung des Perinaphthens zur Ausbildung eines aromatischen Rahmenwerks mit äußeren, alternierenden Einfach- und Doppelbindungen, wenn das Zentrum ein einsames Elektron, ein Elektronenpaar oder eine positive Ladung beherbergt. 1958 berichteten E. C l a r und D. G. S t e w a r t (35) über die große Bereitwilligkeit von Tribenzo-perinaphthen zum Übergang in Tribenzo-perinaphthylum-Kation, welches sich als Perchlorat kristallin erhalten ließ. Das UV-Spektrum dieses tiefvioletten Perchlorats (35) zeigt große Ähnlichkeit mit dem des Tricyclo-chinazolins. Außerdem sei in diesem Zusammenhang noch ein Hinweis auf die jüngst von V. B o e k e l h e i d e (36) aufgefundene neue Verbindungsklasse der Cyclazine gestattet; sie sind von vergleichbarer Struktur, ebenfalls mit zentralem Stickstoff und ausgezeichnet durch Widerstandsfähigkeit gegen Luft, Licht und Wärme und durch ihren nichtbasischen Charakter.



3. Bildung und Darstellung von Tricyclo-chinazolin

aus Indazol und Derivaten desselben.

a) Vereinfachung und Verbesserung der Jacobson-Huber-Synthese.

Die Nacharbeit der Indazol-Umwandlung mit gleichen Gewichts -
mengen Gattermann-Kupfer bei 270-290° zeigt volle Überein -
stimmung mit den Jacobson'schen Ergebnissen. Erneute Analysen
ergeben exakte Werte für $C_{21}H_{12}N_4$. Quantitative Bestimmungen
des bei der Reaktion freiwerdenden Ammoniaks zeigen, daß ge -
nau 2 Mol NH_3 aus 3 Mol Indazol entstehen. Vorallem aber ge -
lingt eine wesentliche Vereinfachung des Verfahrens unter
gleichzeitiger Ausbeuteverbesserung. Die Reaktion ist jetzt
im offenen Gefäß (Reagensglas) im Laufe von 1.5-2 Stdn. bei
schnellem Aufheizen auf 280-290° mit Ausbeuten zwischen 68
bis 72 % d.Th. durchführbar; Jacobson erreichte 30 % d.Th..
Bei langsamem Aufheizen sinkt die Ausbeute schnell auf 44-46 %
d.Th.; längere Reaktionszeiten wirken noch ungünstiger.

b) Umwandlung von Indazolderivaten.

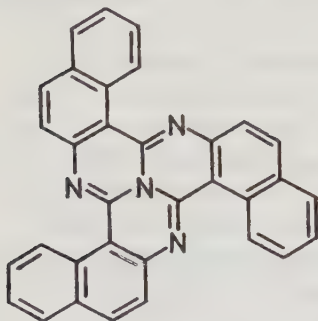
Jacobson hat 5- und 7-Methyl-indazol den bei der Pyrolyse
des Indazols angewandten Bedingungen unterworfen; während
7-Methyl-indazol ein ähnliches Produkt lieferte wie Indazol,
wurden aus 5-Methyl-indazol nur Schmierer erhalten.

Wir können bei Reaktionen mit 1- und 2-Methyl-indazol bzw.
1- und 2-Benzyl-indazol ebenfalls nur Schmierer und Verkoh -
lung feststellen; dieser Mißerfolg nimmt angesichts der
Konstitution des Tricyclo-chinazolins nicht wunder. Die
Durchführung der Reaktion mit einem Gemisch bekannter Zu -
sammensetzung aus 2-Methyl-indazol und Indazol sollte zei -
gen, ob unter diesen Bedingungen auch 2-Methyl-indazol ein -
bezogen wird; neben Ammoniak hätte Monomethylamin auftreten
müssen. Auch in diesem Falle bleibt 2-Methyl-indazol un -
verändert.

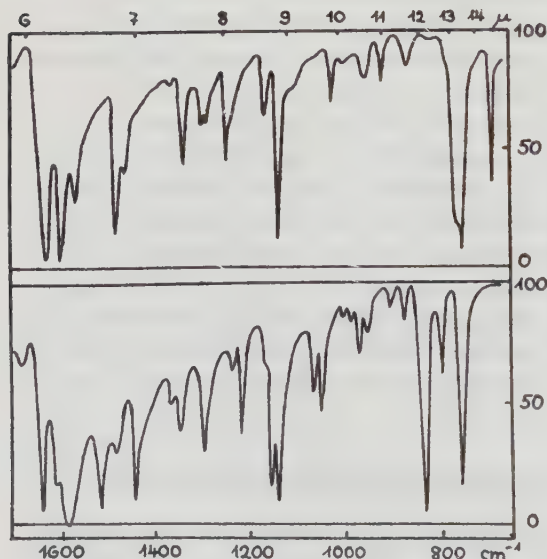
c) 3.4-8.9-13.14-Tribenzo-tricyclo-chinazolin.

Unterwirft man 4.5-Benz-indazol den Bedingungen der Indazol -
Umwandlung, so tritt Verharzung bzw. Verkohlung des Ausgangs -

produktes ein. Erst nach Anwendung energischerer Bedingungen (325° Badtemperatur, 1.5-Stdn.) läßt sich aus der kohligen Masse ein dunkelrotes Produkt vom Schmp. 370-372° isolieren, welches sich durch außerordentliche Schwerlöslichkeit auszeichnet. Analyse und der Vergleich der IR- und UV-Spektren mit denen des Tricyclo-chinazolins gestatten den Schluß, daß hier 3.4-8.9-13.14-Tribenzo-tricyclo-chinazolin entstanden ist. Die Ausbeute an Reinprodukt beträgt 3.2 % d.Th. und läßt

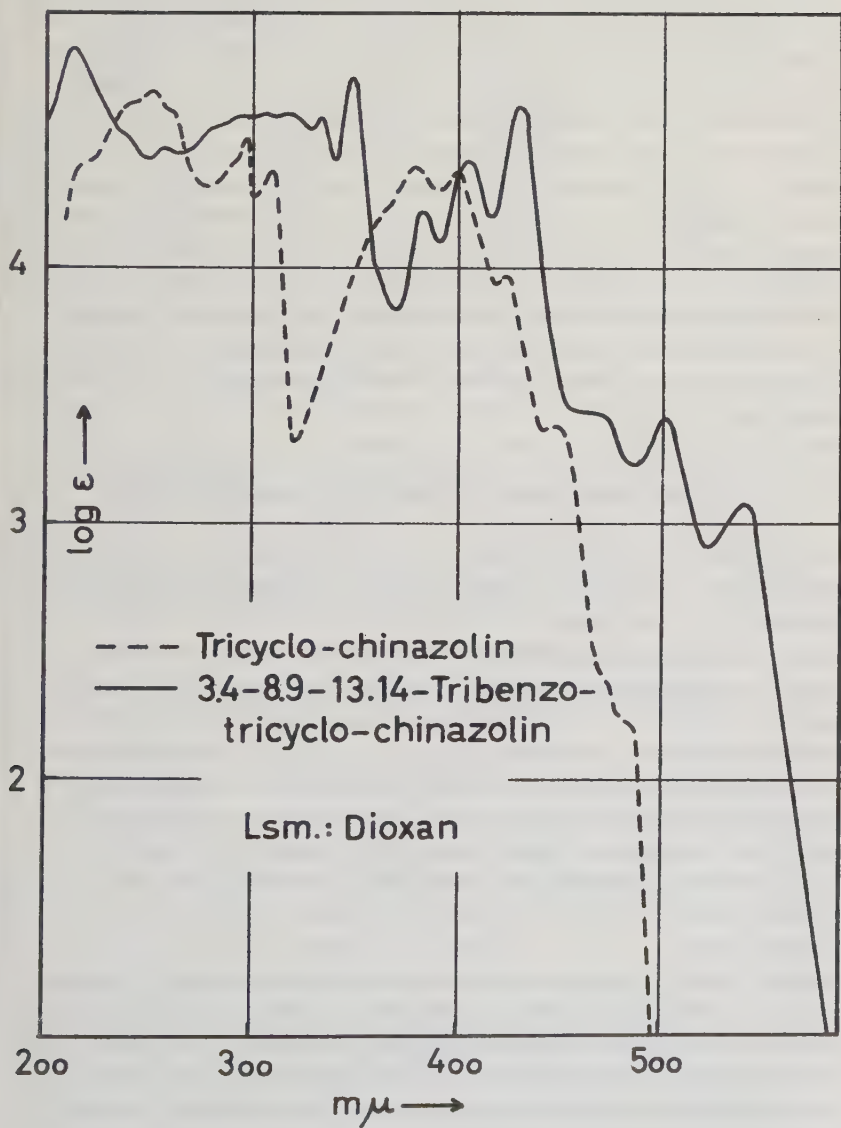


sich bei Verwendung von Natriumamid als Katalysator und Temperaturen von 325-350° (2 Stdn.) auf 9.2 % d.Th. steigern. Die Substanz zeigt deutliche Rotverschiebung im UV bei sonst ziemlich ähnlichem Verlauf der Absorption (S. 37). Einen wichtigen Beleg für die angenommene Konstitution liefert der IR-spektroskopische Vergleich mit Tricyclo-chinazolin;



Tricyclo-
chinazolin

3.4-8.9-13.14-
Tribenzo-
tricyclo-
chinazolin



die Spektren sind sehr ähnlich. Die bei 13.26μ auftretende, intensive Bande des Tricyclo-chinazolins zeugt von o-Disubstitution; sie tritt in gleicher Stärke und Intensität beim Homologen Tribenzoderivat bei 13.29μ auf. Die Schwingungen für o-Disubstitution liegen nach W. B r ü g e l (37) zwischen 13 bis 14μ und sind sehr intensiv. Die neue, ebenfalls sehr starke Bande des Homologen bei 12.06μ wird auf 1.2.3.4-Tetrasubstitution zurückgeführt. Nach H. D a n n e n b e r g (38) zeigen 1.2.3.4-tetrasubstituierte, nicht kondensierte Aromaten einen Schwingungsbereich von 12.32 - 12.44μ , wobei aber die genaue Lage der Banden von der Natur der Substituenten stark abhängig ist in der Weise, daß mit steigender Elektronegativität der Substituenten die Schwingungen kurzwelliger werden. P. J. L a u n e r und M c C a u l y (39) geben einen Bereich zwischen 11.64 - 12.45μ für die Schwingungen von 1.2.3.4-Tetrasubstitution an.

d) Die Katalysatoren der Tricyclo-chinazolin-Bildung.

Die Umwandlung des Indazols in Tricyclo-chinazolin wird ursprünglich mit gleichen Gewichtsmengen Gattermann-Kupfer mit maximal 72 % Ausbeute durchgeführt. Ein Ersatz dieses Kupfers durch technischen Kupferschliff ist nicht möglich: Indazol bleibt unverändert! Mit CuSO_4 als Katalysator tritt bereits nach 15-20 Min. vollständige Zerstörung des Indazols ein; in der schwarzen, teerigen Masse ist kein Tricyclo-chinazolin nachweisbar. Dagegen führt die Anwendung von gleichen Gewichtsmengen CuCl bei 270 - 300° und 1.5 Stdn. Reaktionszeit ebenfalls zum Erfolg; man kann Tricyclo-chinazolin mit 60 % Ausbeute gewinnen. Es erscheint plausibel, daß Cu^+ - auch im Gattermannschen Kupfer möglich - der wahre Katalysator ist.

Andere Metalle erweisen sich unter vergleichbaren Bedingungen als wirkungslos: Tantal, Ferrum reductum, Nickel-Aluminium-Vorlegierung und Raney-Nickel. Auch bei 3-4 stdg. Erhitzungsdauer auf 280 - 300° tritt neben mehr oder minder starker Schwärzung und Zerstörung des Indazols nur unverändertes Ausgangsmaterial auf.

Tab.8: Tricyclo-chinazolin aus Indazol und Natrium-amid.

Nr.	Indazol	NaNH ₂	E r h i t z u n g		A u s b e u t e
	mMol	mMol	Min.	Temp. (°)	% d.Th.
1	10.0	11.0	180	250-310	0
2	10.0	3.08	40	270-330	52
3	10.0	1.28	75	230-300	8
4	10.0	4.35	150	230-310	31
5	10.0	3.85	55	290-330	63

Erstaunlich ist die Tricyclo-chinazolin-Bildung aus Indazol und Natrium-amid bei 290-330° bei kürzerer Reaktionszeit (55 Min.). Während bei Verwendung gleicher Gewichtsmengen NaNH₂ kein Tricyclo-chinazolin auftritt, wohl aber eine andersartige Veränderung des Indazols beobachtet wird, entsteht das gewünschte Produkt mit katalytischen Mengen NaNH₂ in Ausbeuten bis zu 63 % d.Th. (Tab.8).

Im Falle des 4.5-Benz-indazols werden mit Natrium-amid als Katalysator sogar bessere Ausbeuten erzielt als bei Verwendung gleicher Gewichtsmengen Gattermann-Kupfer.

4. Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril.

Die Struktur des Tricyclo-chinazolins sollte durch Synthese erhärtet werden. Am einfachsten und zweckmäßigsten erschien eine Kondensation von 3 Molekeln Anthranilsäure-amidin mit sich selbst, vielleicht in Gegenwart von Ammonsalzen. Da aber Amidine bei erhöhter Temperatur in Nitrile gespalten werden, wurde gleich o-Amino-benzonitril selbst unter Verwendung von Katalysatoren zur Reaktion gebracht.

Durch 3/4-stdg. Umsetzung von o-Amino-benzonitril mit gleichen Gewichtsmengen Gattermann-Kupfer bei 215-280° läßt sich Tricyclo-chinazolin mit einer Ausbeute von 41 % d.Th. unter Freiwerden von Ammoniak darstellen. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Ammonchlorid kann die Ausbeute auf 51-60 % d.Th. gesteigert werden (Tab.9). Durch Erhitzen von o-Amino-benzonitril und Ammonchlorid ohne Kupfer oder in siedendem Xylol

Tab.9: Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril
und Kupfer bzw. Kupfer + Ammonchlorid.

Nr.	Nitril	Kupfer	NH ₄ Cl	E r h i t z u n g		Ausbeute % d.Th.
	g	g	g	Min.	Temp. (°)	
1	0.50	0.5	0	30	270-300	3
2	0.50	0.5	0	45	270-300	5
3	2.36	2.4	0	60	270-300	38
4	1.18	1.2	0	60	285-335	21
5	2.36	2.4	0	75	280-330	29
6	2.36	2.4	0	60	215-280	41
7	1.18	1.2	0	60	250-260	40
8	0.59	0.3	0	30	285-330	20
9	0.59	0.3	0	60	285-330	40
10	1.18	1.5	0	45	215-280	38
11	0.59	0.8	0.5	90	215-320	51
12	0.59	0.6	0.5	90	215-320	56
13	1.18	1.2	1.2	75	215-300	60
14	1.18	2.4	1.2	35	70-270	19

ist eine Umsetzung nicht zu erzielen. In Analogie zur Indazol-umwandlung kann auch bei o-Amino-benzonitril das Gattermann-Kupfer wiederum durch Cuprochlorid ersetzt werden. CuCl ist sogar besser geeignet, da die Reaktion innerhalb 30 Minuten schon bei 180-230° mit 62 % Ausbeute abläuft (Tab.10).

Tab.10: Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril und CuCl.

Nr.	Nitril	CuCl	E r h i t z u n g		A u s b e u t e % d.Th.
	g	g	Min.	Temp. (°)	
1	1.03	1.03	40	130-325	60
2	0.50	0.33	40	120-280	61
3	0.50	0.33	60	120-190	7
4	0.50	0.33	100	120-255	39
5	0.50	0.33	30	180-230	62

Mit noch höheren Ausbeuten vollzieht sich die Umsetzung von o-Amino-benzonitril zu Tricyclo-chinazolin mit Natrium-amid, obwohl hier höhere Temperaturen erforderlich sind. o-Amino-benzonitril, vermischt mit etwa 5 Molprozent NaNH_2 , liefert im Laufe von 3/4 Stdn. bei einer Temperatur von $300-335^\circ$ 81-86 % d.Th. eines sofort sehr reinen Tricyclo-chinazolins (Tab.11).

Tab.11: Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril und NaNH_2 .

Nr.	Nitril mMol	NaNH_2 mMol	E r h i t z u n g		A u s b e u t e % d.Th.
			Min.	Temp. ($^\circ$)	
1	1.3	3.9	30	Rückfl. in Xylol	0
2	1.3	3.9	30	220-280	0
3	5.0	6.0	90	220-325	0
4	4.3	2.6	75	280-300	9
5	20.0	2.0	100	100-330	26
6	10.0	1.8	30	120-340	31
7	10.0	1.0	85	140-345	62
8	10.0	0.8	30	120-300	77
			35	300-335	
9	10.0	0.5	15	110-300	86
			40	300-335	
10	10.0	0.26	90	125-335	69
11	10.0	0.5	15	120-300	81
			45	300-335	
12	5.9	0.5	135	200-240	0
13	5.9	0.5	60	200-205	0

Mit metallischem Lithium setzt zwar schon bei 200° Ammoniak - entwicklung aus o-Amino-benzonitril ein, aber Tricyclo - chinazolin wird nicht gebildet.

Eine Tricyclo-chinazolin-Bildung bei sehr viel tieferer Temperatur konnte man beim Anthranilsäure-amidin erwarten; die Phthalocyanin-Synthese der Farbenfabriken Bayer (64) aus dem cyclischen Phthalamidin oder -iminoäther bei 100° bietet ein Vorbild.

Das Amidin sollte aus o-Amino-benzonitril mit Kalium-amid in

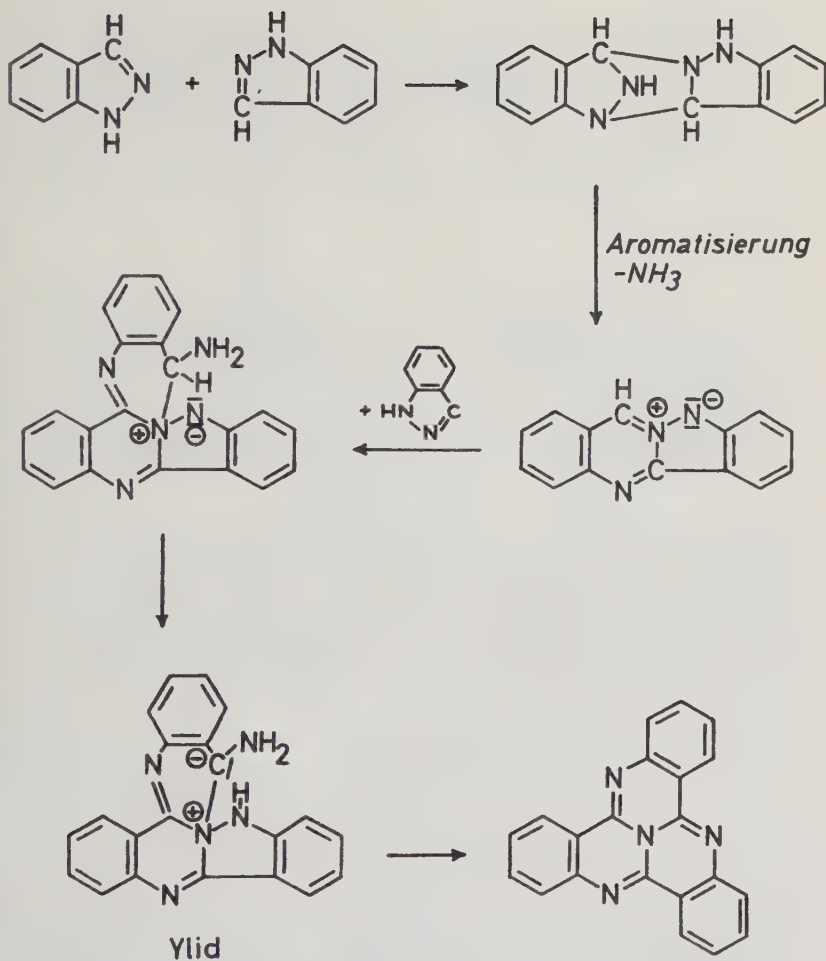
flüssigem Ammoniak erzeugt werden. Bei dem in sehr guter Ausbeute gewonnenen Produkt vom Schmp. 118-119° handelt es sich aber gemäß Analyse nicht um Anthranilsäure-amidin; auch stünde die große Kristallisationsfreudigkeit der Verbindung in Diskrepanz mit einer kürzlich veröffentlichten Angabe (65), wonach das auf anderem Wege hergestellte Amidin nicht gereinigt werden konnte. Das Vorliegen von o-Amino-benzamid (Lit.-Schmp. 108-109°), welches bei unvorsichtiger Hydrolyse hätte entstehen können, läßt sich durch Mischprobe mit einem authentischen Präparat ausschließen. Der unbekannte Stoff liefert ebenfalls, aber unter ähnlich scharfen Bedingungen, wie sie oben für die Umwandlung von o-Amino-benzonitril beschrieben sind, Tricyclo-chinazolin. Weder in siedendem Xylol noch in einem siedenden Gemisch von Xylol und Tetrahydro-furan, jeweils mit und ohne katalytische Mengen Natrium-amid bzw. Lithium, kann Tricyclo-chinazolin erhalten werden.

5. Der Mechanismus der Tricyclo-chinazolin-Bildung.

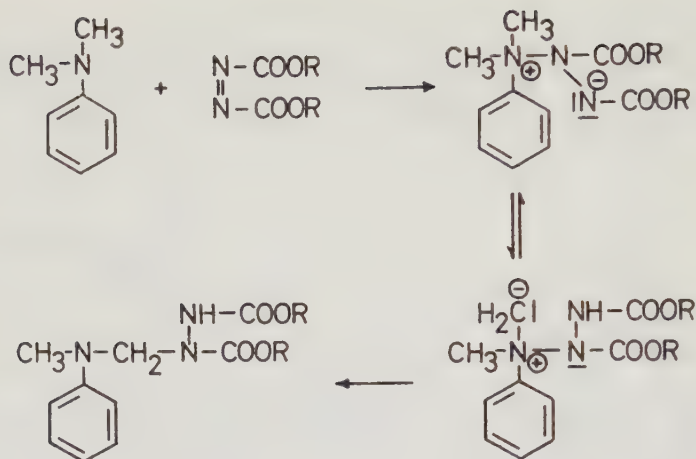
Tricyclo-chinazolin bildet sich sowohl aus Indazol als auch aus dem isomeren o-Amino-benzonitril. Die in beiden Fällen aktiven Katalysatoren sind die gleichen. Auffallend ist, daß stets außer elementarem Kupfer auch saure oder basische Katalysatoren eingesetzt werden können.

Ohne daß die Rolle der Katalysatoren bereits voll durchschaubar wäre, sei ein recht spekulatives Reaktionsschema vorgeschlagen, zu dem die dipolare 1.3-Addition des Maleinsäureanhydrids an 2-Methyl-indazol (S. 24) Pate stand.

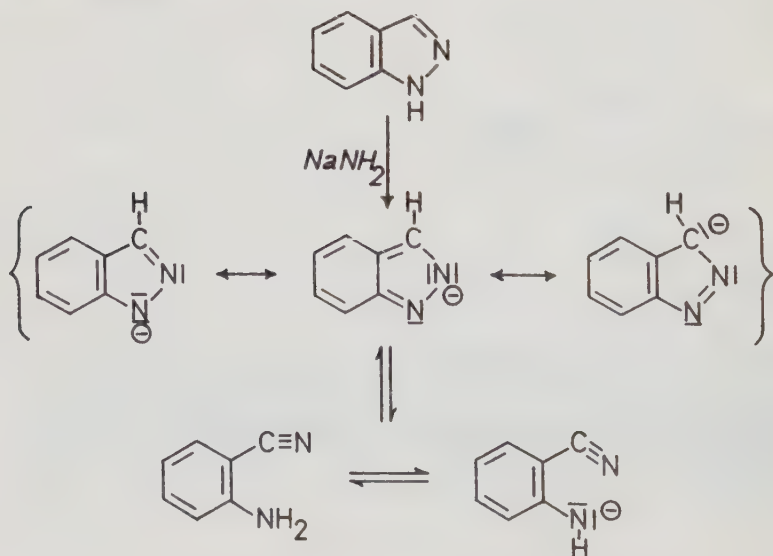
1.3-Addition des Indazols an die potentielle CN-Doppelbindung einer zweiten Molekel Indazol bildet den einleitenden Schritt. Nach der 1.3-Addition tritt Aromatisierung unter Ammoniak-Abspaltung ein; das intermediär auftretende Chinazolin-betain enthält erneut eine potentielle $\text{C}=\text{N}$ - und kann erneut eine Molekel Indazol anlagern. Das im Zuge einer erneuten Aromatisierung sich ausbildende "Ylid" lagert sich um und unter Abspaltung einer zweiten Molekel Ammoniak bildet sich Tricyclo-chinazolin:



Derartige Ylid-Umlagerungen sind nicht ohne Analogie;
 R. H u i s g e n und F. J a k o b (40) formulierten die
 Umsetzung von Dimethyl-anilin mit Azodicarbonester folgen-
 dermaßen:

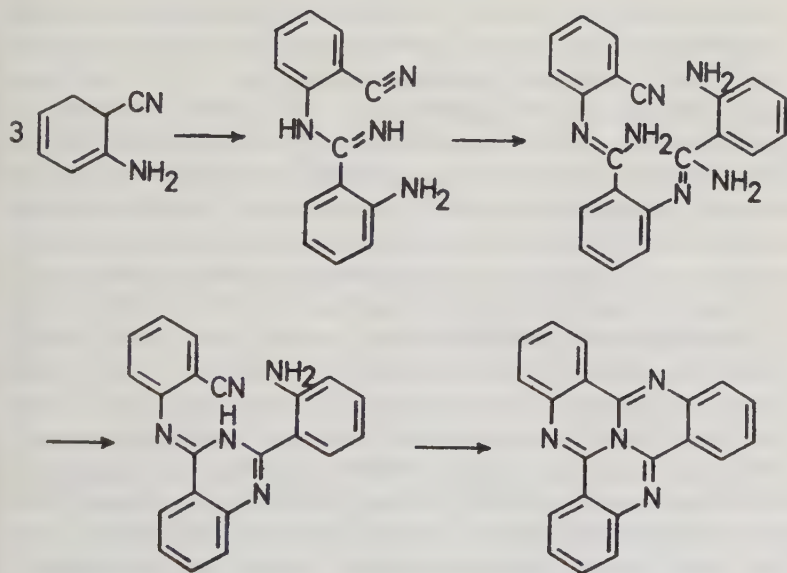


Obiger Mechanismus gilt auch für die Bildung von Tricyclo - chinazolin aus o-Amino-benzonitril, wenn man annimmt, daß sich o-Amino-benzonitril unter Reaktionsbedingungen in das isomere Indazol umlagert oder gar mit diesem im Gleichgewicht steht:



Unter diesen Gesichtspunkten müßte umgekehrt o-Amino-benzonitril bei der Tricyclo-chinazolin-Bildung aus Indazol als Gleichgewichtskomponente evtl. nachweisbar sein.

Man könnte sich aber auch vorstellen, daß die Tricyclo-chinazolin-Bildung vom o-Amino-benzonitril aus unter intermediärer Bildung des tricyclischen Amidins abläuft:



Es ist leicht einzusehen, daß diese Reaktionsfolge, die sich nur aus den elementaren Schritten der Amidinbildung zusammensetzt, durch das Amid-ion katalysiert wird.

Die Frage, ob Indazol oder o-Amino-benzonitril in die Tricyclo-chinazolin-Bildung eingeht, ist noch völlig offen. Kann man sich in letzterem Fall von der Rolle des Natrium-amids eine vernünftige Vorstellung machen, so ist man von einem Verständnis der Kupfer-I-Katalyse noch weit entfernt. Jedoch scheint hier ein reizvolles, eine weitere Bearbeitung lohnendes Problem zu liegen.

VIII. Zur Synthese und Umwandlung von 2-Hydroxy-

3-phenyl-indazol nach K.v. Auwers.

1. Die v. Auwers'schen Versuche und die Eigenschaften der Produkte.

Die auf E. F i s c h e r (41) zurückgehende Indazolsynthese aus aromatischen o-Amino-Verbindungen wurde in den Händen von K.v. A u w e r s und Mitarbeitern (42) weiter ausgebaut und insbesondere auf aromatische o-Amino-carbonyl-Verbindungen angewandt; über die o-Hydrazino-Verbindungen sollten auf diese Weise 3-substituierte Indazole erhalten werden. Aus o-Amino-benzophenon wurde jedoch nach der Diazotierung und anschließenden Sulfitreduktion neben ganz wenig 3-Phenyl-indazol ein Hydroxy-3-phenyl-indazol als Hauptprodukt erhalten, welchem K.v. Auwers die Struktur eines 2-Hydroxy-3-phenyl-indazols zuschrieb; als dritter Stoff ließ sich 3-Phenyl-indazol-sulfonsäure-(2) als Na-Salz in größerer Menge isolieren.

Aus 2-Amino-phenyl-4'-p-tolyl- bzw. 4'-p-anisyl-keton wurden in analoger Weise die 2-Hydroxy-3-p-tolyl- bzw. 3-p-anisyl-indazole dargestellt; das Auftreten der betreffenden Natrium-sulfonate konnte allerdings nicht beobachtet werden. Sämtliche Hydroxyverbindungen ließen sich auf reduktivem Wege (Zinn/HCl) glatt in die betreffenden 3-substituierten Indazole überführen.

Aus o-Amino-acetophenon schließlich erhielt v. Auwers unter gleichen Bedingungen als alleiniges Produkt 3-Methyl-indazol; die Bildung der analogen Hydroxykörper bzw. deren Sulfonate wurde überhaupt nicht beobachtet.

Über die Eigenschaften der Produkte berichtete K.v. Auwers Folgendes: 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol stellt einen, insbesondere in unreinem Zustand und bei Einwirkung von Licht, Oxydationsmitteln oder Wärme, unbeständigen Körper dar; bei dessen Zersetzung werden Stickstoffentwicklung und die Bildung von Benzophenon beobachtet. Der Stoff ist unlöslich in

Sodalösung, aber löslich in verdünnter Natronlauge; die OH-Gruppe kann weder durch Acetylierung oder Benzoylierung, noch durch Methylierung nachgewiesen werden, da bei allen Reaktionen Zersetzung eintritt. Fehlingsche Lösung wirkt beim Erhitzen unter Bildung ölig und harziger Produkte ein. Besonders interessant erscheint die Umlagerung in 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol beim Kochen mit verdünnter Sodalösung; als Nebenprodukt tritt wenig o-Amino-benzophenon auf.

Als Strukturbeweise für 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol führte v. Auwers dessen glatte Reduktion zu 3-Phenyl-indazol an; dabei ist die Struktur des letzteren durch unabhängige Synthese (17) heute gesichert. Außerdem dienten ein Vergleich mit der gegen Oxydationsmittel ähnlich empfindlichen N-Hydroxy-indol- α -carbonsäure sowie die Umlagerung in 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol als Stützen für die Struktur des fraglichen Körpers; die Umlagerung deutete v. Auwers als "Beckmann-Umlagerung im Alkalischen".

Die Struktur des viel beständigeren 3-Hydroxy-2-phenyl-indazols bewies v. Auwers durch Mischprobe mit einem von M. P. F r e u n d l e r (43) aus Hydrazobenzol-o-carbonsäure mit POCl_3 hergestellten Produkt. 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol ist alkalilöslich, viel beständiger insbesondere gegen Oxydationsmittel, und liefert ein Mono-acetylderivat sowie einen Methyläther. Es tritt in zwei Formen auf, einer instabilen vom Schmp. 214° (216°) und einer stabilen vom Schmp. 201° (204°).

Die Struktur des erhaltenen Natrium-sulfonates legte K.v. Auwers als die der 3-Phenyl-indazol-sulfonsäure-(2) fest, da sie mit verdünnter Salzsäure in der Wärme in Schwefelsäure und 3-Phenyl-indazol übergeht. Die in Wasser leicht lösliche Verbindung wird durch kochendes Alkali nicht verändert; Fehlingsche Lösung greift nicht an. Durch konz. Salzsäure wird ein Stoff vom Schmp. $195-196^\circ$ abgeschieden, welcher nach v. Auwers unlöslich in Wasser und Laugen ist, neutral reagiert und folglich keine Sulfonsäure darstellen sollte. Da der Stoff aber eine Zusammensetzung aufwies, wie sie der Sulfonsäure zukommt, und beim Kochen mit Säuren in Schwefelsäure und 3-Phenyl-indazol zerlegt wird, schrieb

v. Auwers dem Körper die Struktur eines 3-Phenyl-indazol-sulfonoxys zu. Dieses Sulfonoxyd konnte er auch aus 3-Phenyl-indazol und Chlorsulfonsäure-äthylester darstellen. Es ist auffallend, daß das aus 3-Methyl-indazol und Chlorsulfonsäure-äthylester erhaltene Natriumsalz der 3-Methyl-indazol-sulfonsäure-(2) im Gegensatz zur 3-Phenyl-Verbindung mit konz. Salzsäure glatt die entsprechende freie Sulfonsäure liefert und kein Sulfonoxyd.

Nicht verwirklichen konnte v. Auwers die Umsetzung seines 2-Hydroxy-3-phenyl-indazols mit SO_2 zu den fraglichen Verbindungen. Ebensowenig ließ sich aber auch die umgekehrte Reaktion, nämlich die Spaltung der Sulfoverbindung in 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol und SO_2 verifizieren; es ist daher unwahrscheinlich, daß die Sulfonsäure eine Vorstufe bei der Bildung des 2-Hydroxy-3-phenyl-indazols ist.

2. Probleme und neue Ergebnisse zur v. Auwers'schen Synthese.

Die Eigenart der oben erwähnten Umlagerung rechtfertigte eine Wiederaufnahme der Untersuchungen. Wie kommt es zu der schnellen, mit einer Ausbeute von 55-65 % d.Th. verlaufenden Bildung jenes 2-Hydroxy-3-phenyl-indazols und welche Struktur kommt diesem Körper wirklich zu? Warum entsteht aus o-Aminoacetophenon nur 3-Methyl-indazol und kein Hydroxykörper? Wie interpretiert man die Umlagerung des 2-Hydroxy-3-phenyl-indazols in 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol in Gegenwart von schwachem Alkali? Warum kommt es im Falle des o-Amino-benzophenons, und nur in diesem Falle, zum Auftreten jenes Sulfonates, aus dem keine freie Sulfosäure zu erhalten sein soll, sondern angeblich ein Sulfoxyd? Was ist dieses Sulfoxyd?

Zunächst ergibt die Nacharbeitung im Falle des o-Amino-benzophenons die exakte Reproduzierbarkeit der v. Auwers'schen Versuche, auch hinsichtlich der Analysen. Bei quantitativer Isolierung lassen sich von dem fraglichen Natriumsulfonat Ausbeuten zwischen 31 und 35 % d.Th. erhalten. Das reine 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol erweist sich unter trockenem Stickstoff recht beständig; erst nach 3-4 Monaten zeigen sich vom Rand her die ersten Zersetzungserscheinungen.

Ferner können aus den UV-Spektren der fraglichen Verbindungen im Vergleich untereinander und mit den Spektren von Indazolon (3-Hydroxy-indazol), Indazol und den N-Methyl-indazolen einige Hinweise bezüglich der Struktur dieser Verbindungen und des eventuellen Reaktionsablaufes gewonnen werden. (S. 50-52).

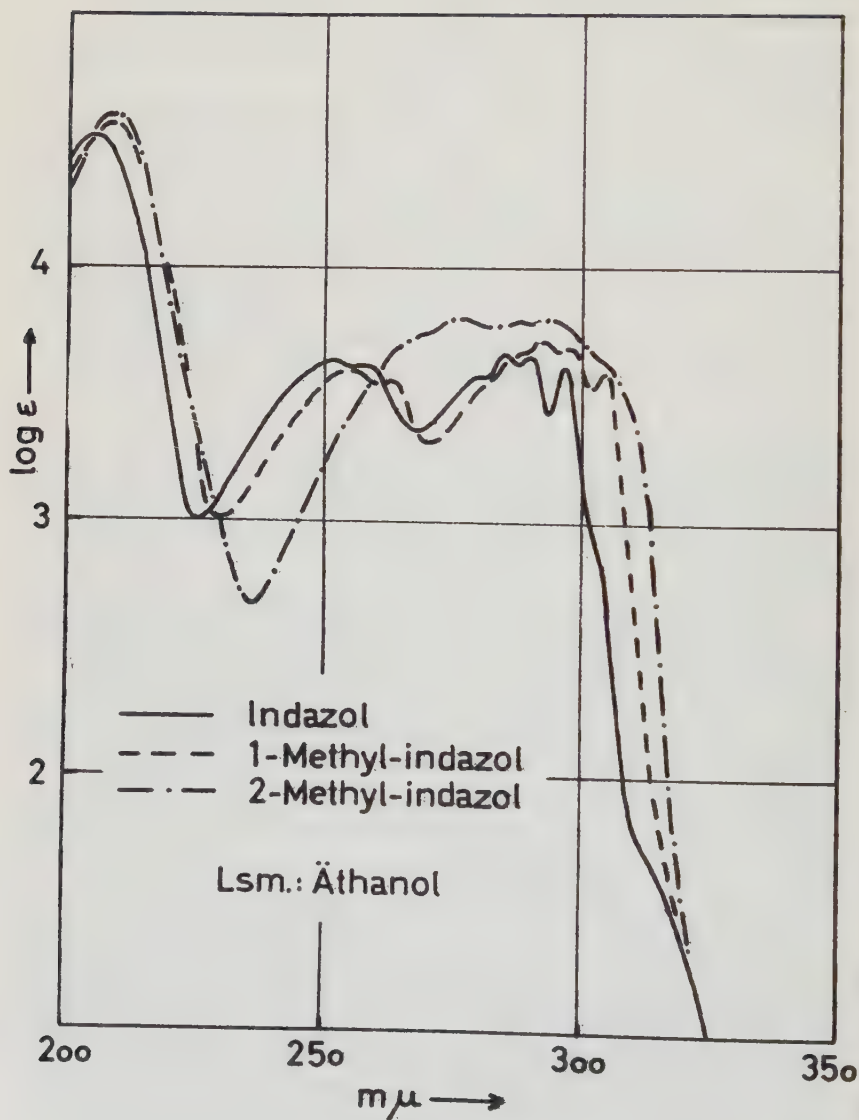
Das UV-Spektrum des 3-Phenyl-indazols weist gegenüber dem des Indazols stärkere Extinktion in allen Teilen und leichte Rotverschiebung auf, wie zu erwarten ist. Die UV-Absorption des Natriumsalzes der 3-Phenyl-indazol-sulfonsäure-(2) ist fast deckungsgleich mit der des 3-Phenyl-indazols; sonst unterscheidet sich die Indazol- bzw. 1-Alkyl-indazol-Reihe deutlich von der des 2-Alkyl-indazols, vorallem durch den Reichtum an Feinstruktur. Sollte etwa das Natriumsalz der 3-Phenyl-indazol-sulfonsäure-(1) vorliegen? Auch diese Konstitution wäre mit v. Auwers' Angaben verträglich.

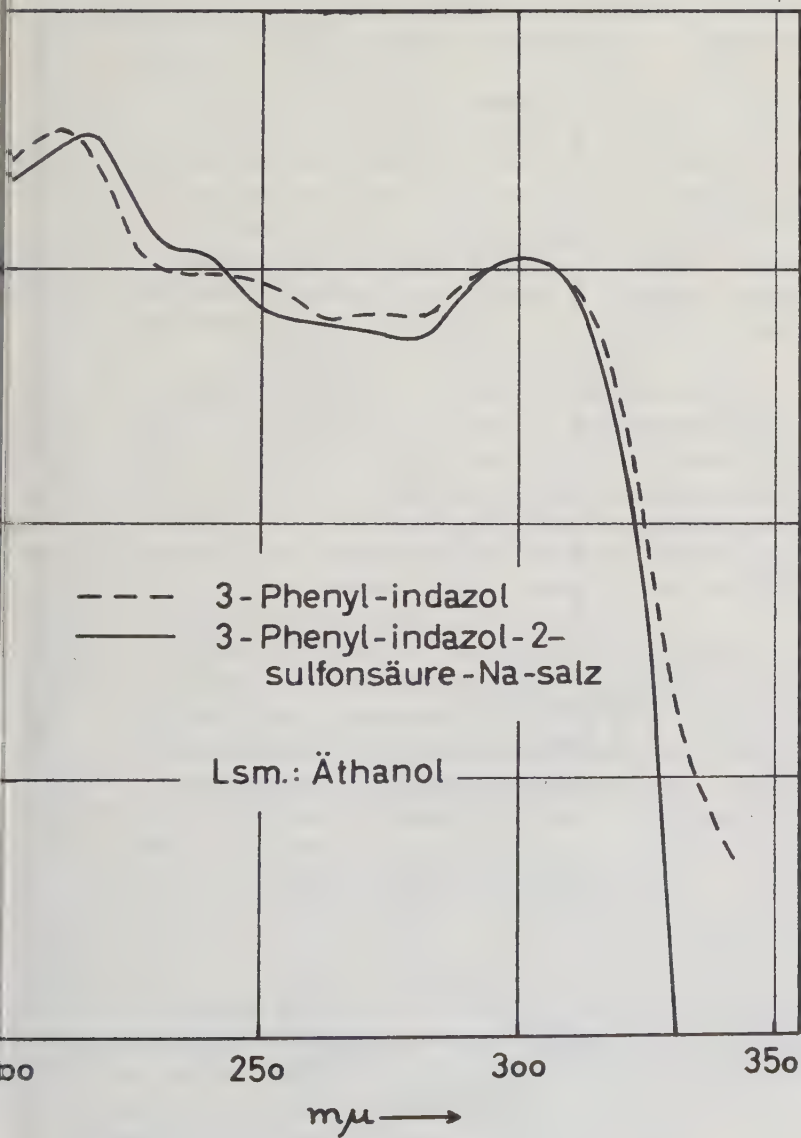
Das Spektrum des 3-Phenyl-indazols erscheint in seinem Hydroxy-Derivat deutlich modifiziert. Erst der noch ausstehende Vergleich mit dem 1- und 2-Methyl-3-phenyl-indazol könnte vielleicht eine Aussage über den Ort des Hydroxyls gestatten.

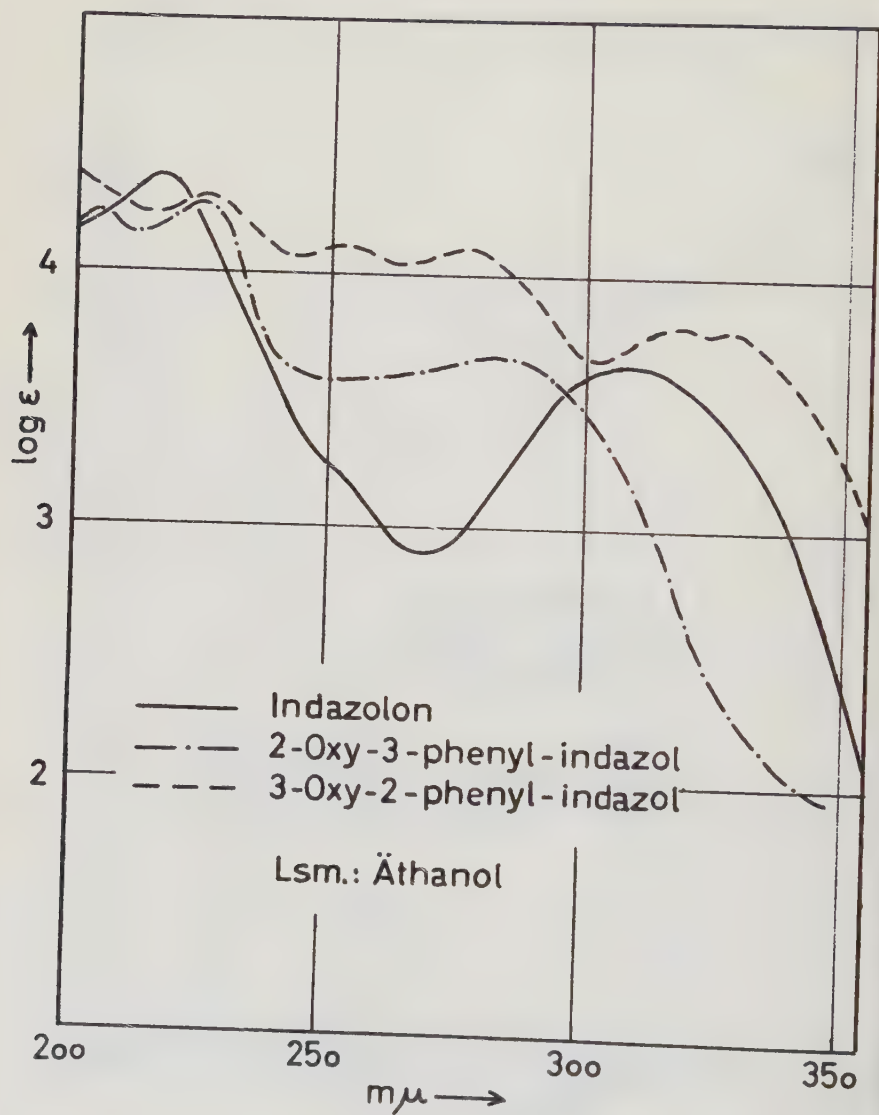
Mit Hilfe der IR-Spektren (KBr-Preßlinge) lassen sich ebenfalls einige Aussagen über die Struktur der Hydroxy-indazole gewinnen. 3-Hydroxy-indazol zeigt gegenüber Indazol eine neue, sehr intensive Bande bei $6.0-6.25 \mu$, welche der C=O-Doppelbindung des tautomeren Indazolons zugeordnet wird; die Literatur (37) führt für die Carbonamid-C=O-Bindung einen Bereich von $6.0-6.3 \mu$ an. Aber auch für 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol zeigt die intensive C=O-Bande bei $6.0-6.1 \mu$ das tautomere 2-Phenyl-indazolon-(3) an.

Während die OH- bzw. NH-Banden bei Indazolon sehr unscharf, aber sehr intensiv bei $3.1-4.3 \mu$ liegen (Lit. (37): OH 3.0 bis 4.0μ ; NH $3.0-3.3 \mu$) und von starker Assoziation zeugen, zeigt 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol eine relativ scharfe OH- oder NH-Bande bei 3.25μ , und auch im 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol reicht das Intervall nur von $3.03-3.35 \mu$.

Durch Aufnahme der IR-Spektren der deuterierten Hydroxy-indazole sollte eine Unterscheidung zwischen OD und ND möglich werden: Deutero-3-hydroxy-2-phenyl-indazol absorbiert bei







4.30-4.38 μ , Deutero-2-hydroxy-3-phenyl-indazol scharf bei 4.23 μ . Die Literatur (37, 53) berichtet für OD-Banden 3.6 bis 3.8 μ , für ND-Banden 3.85-4.15 μ . Wenn man die Banden als ND-Banden anspricht, würde das bedeuten, daß 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol weitgehend in der tautomeren Ketoform, 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol aber weitgehend in der Aminoxydform vorliegt. Unter diesem Aspekt schien die Untersuchung der Einwirkung von Perbenzoesäure auf 3-Phenyl-indazol zwecks Bildung des gesuchten "Hydroxy-Körpers" lohnend; ein vorläufiger Versuch verlief jedoch negativ.

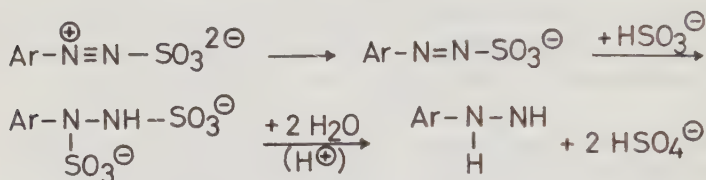
Die Stabilität dieses Aminoxyds gegen Sulfit - das Produkt bildet sich im Sulfit-Medium - würde es mit anderen aromatischen Aminoxyden wie den Furoxanen oder Pyridin-oxyden teilen.

Die ersten Versuche mit den v. Auwers'schen Substanzen ergaben bereits wichtige konstitutionelle Aufschlüsse. Dem v. Auwers'schen "Sulfoxyd" vom Schmp. 195-196° kommen Eigenschaften zu, die seine Konstitution als 3-Phenyl-indazolsulfonsäure-(2) oder -sulfonsäure-(1) sehr wahrscheinlich machen: Der Stoff ist leicht löslich in Lauge und Wasser, in Wasser mit saurer Reaktion (p_H 2). Auwers beschrieb diesen Stoff als neutral und unlöslich in Laugen.

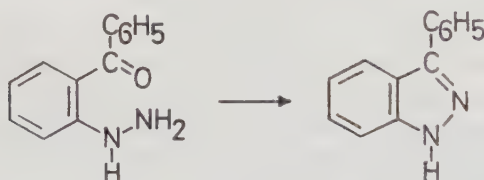
Mit SO_2 in Eisessig konnte das 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol in die obige 3-Phenyl-indazolsulfonsäure überführt werden; Das Na-Salz wurde mit einer Ausbeute von 70 % d.Th. isoliert. Die damit nahegelegte genetische Beziehung - die Sulfonsäure entsteht vermutlich aus der Hydroxyverbindung unter den Auwers'schen Bedingungen - gestattet leider noch keine sichere Aussage über die konstitutionelle Beziehung. Zwar gelangt man aus Trimethyl-aminoxyd mit SO_2 zu einem Gemisch von $(CH_3)_3\overset{+}{N}-O-SO_2^-$ und $(CH_3)_3\overset{+}{N}-SO_3^-$ (66). Andererseits berichtet R. W o l f f e n s t e i n (67) von der Bildung der Piperidinsulfonsäure-(2) bei der Einwirkung von SO_2 auf N-Hydroxy-piperidin, während Dimethylanilin-oxyd unter entsprechenden Bedingungen Dimethylanilin-o- und p-sulfonsäure (68) liefert. Auch wenn man die Sulfonsäure als 3-Phenyl-indazol-1-sulfonsäure anspricht, bleibt die Stellung der Hydroxy-Gruppe in der aminoxyd-ähnlichen Verbindung zunächst unklar.

3. Zum Mechanismus der Bildung und der Umlagerung von 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol.

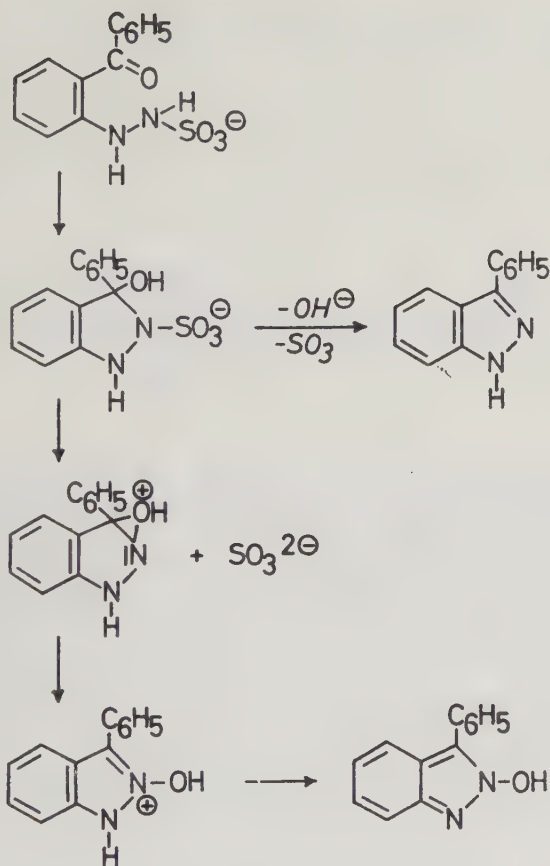
Die Bedingungen der Auwers'schen Synthese, Reaktion des Diazoniumsalzes mit stark saurer Sulfittlösung, entsprechen denen der Phenylhydrazin-Synthese nach E. F i s c h e r (69). Die Studien zum Mechanismus (70) haben eine Reaktionsfolge aufgedeckt, bei der die Redoxreaktion erst bei der sauren Hydrolyse des Hydrazin-disulfonats auftritt:



Würde diese Reduktion im Falle des o-Amino-benzophenons die Stufe des Hydrazins erreichen, dann wäre nicht einzusehen, warum die intramolekulare Reaktion mit der Carbonylgruppe nicht sofort 3-Phenyl-indazol geben sollte.



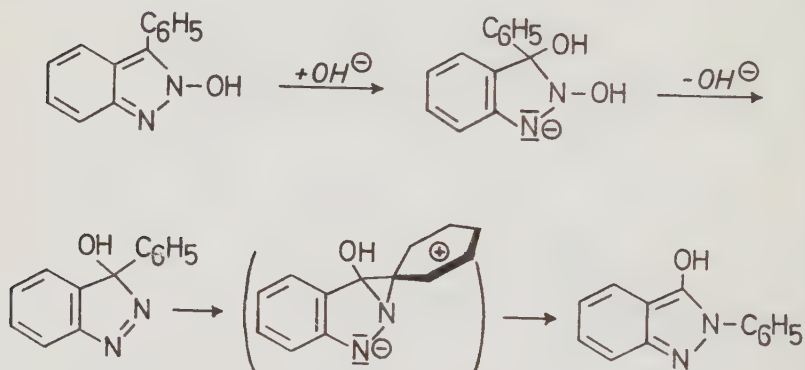
Die Wechselwirkung mit der Carbonylfunktion muß also bereits auf einer Vorstufe einsetzen. Man hat Grund zur Annahme, daß sich die Hydrolyse des Arylhydrazin-disulfonats in zwei Stufen vollzieht. Ein Monosulfonat wurde schon von E. Fischer als Zwischenstufe gefaßt: $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{NH}-\text{SO}_3\text{Na}$. Nimmt man auf dieser Stufe eine Anlagerung des NH an die Carbonylgruppe an, dann bieten sich dem Addukt zwei Möglichkeiten der Stabilisierung:



Neben der Abgabe von HO^- und SO_3 scheint sich in einer intramolekularen Substitution des $\text{S}_{\text{N}}2$ -Typs am Stickstoff eine vorteilhafte Konkurrenz zu bieten. Das verbrückte Oxonium-Ion dürfte leicht unter Öffnung des dreigliedrigen Ringes in das Indazolium-Ion übergehen, das sich unter Abgabe eines Protons zum 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol stabilisiert. Der spekulative Charakter dieses Reaktionsschemas, das noch viele Fragen offen läßt, sei unterstrichen.

Die Isomerisierung des 2-Hydroxy-3-phenyl-indazols - wenn es sich wirklich um die 2-Hydroxy-Verbindung handelt - zum

3-Hydroxy-2-phenyl-indazol kommt einem Platzwechsel zweier Substituenten gleich. Als Mechanismus wird man kaum mit einem gleichzeitigen Platzwechsel rechnen dürfen, zumal die Basenkatalyse unverständlich bliebe. Ich vermute, daß die Wirkung der Base nicht auf einem Protonenentzug, sondern auf einer Anlagerung des Hydroxylanions beruht und halte folgenden Ablauf für möglich:



Experimenteller Teil.

I. Darstellung und Reaktionen der N-Alkyl-indazole.

1. Darstellung von Indazol.

Indazol wird nach R. Huisgen und H. Nakaten (1) aus Nitrosoacet-o-toluidid dargestellt; die Ansätze können bei Erzielung der gleichen Ausbeute verdreifacht werden.

2. 2-Benzyl-indazol.

Vereinfachung der v. Auwers'schen Vorschrift (2):

Die Benzylierung wird nicht wie dort mit Benzyl-jodid im Rohr (6 Stdn. bei 100°) ausgeführt, sondern mit der 2- bis 2.5-fachen Benzylchlorid-Menge durch 7-stdg. Erhitzen auf 100° im offenen Gefäß. Die Reinigung des Produktes über das Pikrat erweist sich als nicht erforderlich, da durch Destillation i. Hochvak. (nicht Wasserstrahlvak.) und durch Kristallisation aus Äther ebenfalls sehr reines 2-Benzyl-indazol erhalten wird; Kp.⁺ $135-140^{\circ}$ / 0.01 Torr, Schmp.⁺ $68-70^{\circ}$. Die Ausbeute liegt mit 58 % d.Th. an Reinkristallisat günstiger als bei K.v. Auwers. Die Destillation bei 12 Torr liefert 8-10 % tiefer liegende Ausbeuten (Kp. $205-210^{\circ}$).

3. 2-Methyl-indazol durch direkte Methylierung.

a) Mit Methyljodid bei $100-120^{\circ}$ im Autoklaven :

Die Reaktion wird in Anlehnung an die von K.v. Auwers und M. Duesberg (5) gegebene Vorschrift durchgeführt; Erhitzungsdauer 4 Stdn.. Die dort angeführten Ausbeuten von rund 90 % d.Th. können bei den hier eingesetzten Indazolmengen (jeweils 1 Mol) nicht erreicht werden. Neben 50-60 % d.Th. werden in einem Falle noch rund 10 % d.Th. an 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid isoliert; Schmp. $184-185^{\circ}$ (Lit. 187°); Pikrat -Schmp. $164-166^{\circ}$ (Lit. 168°).

⁺ Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

b) Durch Kochen mit überschüssigem Methyljodid:

Indazol wird in der 15-fachen Gewichtsmenge Methyljodid gelöst und 40 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Methyljodid wird abdestilliert und der Rückstand zur Entfernung von Jodwasserstoff mit überschüssiger Natronlauge gut digeriert. Die erhaltene Emulsion wird mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet. Methylenchlorid wird abgezogen und das verbleibende gelbe Öl unter Wasserstrahlvakuum destilliert. Das zwischen 128-134°/12 Torr übergehende Produkt stellt ziemlich reines, sofort erstarrendes 2-Methyl-indazol dar, welches aus Äther/Petroläther umkristallisiert wird; Schmp. 55-56°, Ausbeute 85-90 % d.Th..

4. Reaktion von Indazol mit NaNH_2 und Methyljodid in Benzol.

2.50 g (21.2 mMol) Indazol vom Schmp. 145-146° werden in absolutem Benzol mit 1.3 g (32 mMol) NaNH_2 1 Stde. rückflußgekocht. Im Laufe einer weiteren Stunde werden 4.5 g (32 mMol) Methyljodid in benzolischer Lösung zugetropft; dann kocht man nochmals 1 Stde.. Die Aufarbeitung gibt 2.41 g Indazol vom Schmp. 142-146° zurück.

5. Reaktion des Indazolyl-natriums mit Methyljodid in Dioxan.

1.00 g (8.4 mMol) Indazol werden in 30 ml absol. Dioxan gelöst, mit 0.21 g (9.1 mMol) Natrium versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich fast alles Natrium unter Gasentwicklung gelöst hat; der geringe Natrium-Überschuß wird entfernt.

Die erkaltete Suspension von Indazolyl-natrium wird unter Rühren mit 1.4 g (10 mMol) Methyljodid versetzt und 3 Stdn. gerührt. Bei der Zugabe des Methyljodids tritt fast momentan Ausscheidung von Natriumjodid ein. Anschließend werden Dioxan und Methyljodid i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mit Wasser-Äther behandelt. Den Ätherextrakt versetzt man mit ätherischer Pikrinsäure, wobei sofort Fällung von fast reinem 2-Methyl-indazol-pikrat eintritt; Schmp. 162-164° (Lit. 167°).

Beim Einengen der Mutterlauge wird 1-Methyl-indazol-pikrat erhalten, welches zweimal aus Äthanol umkristallisiert wird; Roh-Schmp. 126-132°, Rein-Schmp. 130-133° (Lit. 137°). Die Ausbeuten der über die Pikrate gereinigten Verbindungen betragen 0.31 g (28 % d.Th.) 2-Methyl-indazol und 0.22 g (20 % d.Th. 1-Methyl-indazol; die niedrigen Ausbeuten sind Folge der verlustreichen Reinigungsoperation.

Führt man denselben Versuch durch 2-stdg. Erhitzen auf 60° durch, so tritt keine wesentliche Änderung des oben erhaltenen Isomerenverhältnisses auf. Dagegen findet man nach 12 Stdn. auf dem Wasserbad nur 3-5 % d.Th. an 2-Methyl-indazol-pikrat, während die Menge des aus dem Pikrat freigemachten 1-Methyl-indazols 0.97 g (87 % d.Th.) beträgt.

6. Zur Umsetzung von 2-Methyl-indazol mit Methyljodid und Natrium-alkoholat in Äthanol.

0.40 g (3.0 mMol) 2-Methyl-indazol werden zu einer Lösung von 0.08 g (3.3 mMol) Natrium in absol. Äthanol gegeben und mit 0.43 g (3.3 mMol) Methyljodid 1.5 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird die Hauptmenge des Alkohols abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung werden durch Fällung mit ätherischer Pikrinsäure-Lösung 1.06 g (98 % d.Th.) reines 2-Methyl-indazol-pikrat erhalten; Schmp. (roh) 161 bis 163°.

1.2-Dimethyl-indazolium-jodid hat sich also nicht gebildet.

7. Zur Reaktion von 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid mit Natrium-alkoholat.

1.37 g (5.0 mMol) 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid werden in 20 ccm absol. Äthanol mit einer äthanolischen Lösung von 0.17 g (7.5 mMol) Natrium 1.5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Schon nach wenigen Minuten tritt Gelbfärbung auf und schließlich ist die Farbe der Lösung dunkelbraun; die Farbe verschwindet nicht bei Zugabe von Natrium-bisulfit zu einer Probe.

Man zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, versetzt den Rückstand mit 2n-NaOH und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Aus dem Extrakt bekommt man nach Trocknen mit Pottasche und Abziehen des Lösungsmittels ein zähes, braunes Öl, welches unlöslich in Äther und schwerlöslich in Alkohol ist. Digerieren mit Äther führt zu einer geringen Stoffmenge, deren gelbes Pikrat (0.11 g) einen Schmp. von 128-129° zeigt. Die starke Depression bei der Ausführung der Mischprobe (111 bis 117°) mit 1-Methyl-indazol-pikrat vom Schmp. 132-134° beweist eindeutig, daß bei dieser Reaktion kein 1-Methyl-indazol entstanden ist; das Produkt interessierte nicht weiter.

8. 1- und 2-Methyl-indazol-sulfat und Trennung der isomeren Sulfate.

Das hygroskopische 1-Methyl-indazol-sulfat wird aus Äthanol. Lösung in Form farbloser Nadeln erhalten, die nach Umlösen aus absol. Äthanol bei 182-183° schmelzen.

Das sehr hygroskopische Salz des 2-Methyl-indazols wird erst aus Alkohol-Äther kristallin erhalten und zeigt nach Umlösen aus absol. Äthanol einen unscharfen Schmp. bei 97-109°. Bei der Behandlung der alkoholischen Lösung des Isomerengemisches mit Schwefelsäure scheidet sich zunächst das 2-Methyl-indazol-sulfat aus. Die Fällung von 1-Methyl-indazol-sulfat setzt erst bei einer Konzentration von 30-35% an 1-Methyl-indazol ein. Der Trenneffekt bei der Sulfatreinigung ist geringer als bei der Pikratreinigung.

9. 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid und 1-Methyl-indazol aus ersterem.

Verbesserung der v. Auwers'schen Vorschrift (5):

Beim Erwärmen von 2.00 g (15.1 mmol) 2-Methyl-indazol in der 15-fachen Gewichtsmenge Methyljodid scheidet sich nach kurzer Zeit reines 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid aus. Nach 2 Stdn. Rückflußkochen zieht man den Methyljodid-Überschuß ab: 4.03 g (98 % d.Th.) mit Rohschmp. 178-184°; nach Umlösen aus Äthanol Schmp. 186-187° (Lit. 187°).

Die thermische Abspaltung von Methyljodid wird am besten in einem Schwertkolben bei angelegtem Wasserstrahlvakuum ausgeführt: Man erhitzt schnell auf eine Badtemperatur von 190° und läßt die Temperatur langsam bis rund 230° ansteigen, so daß 1-Methyl-indazol in nicht zu großer Geschwindigkeit ab siedet.

Das Destillat wird aus Äther umkristallisiert; Schmp. $58-60^{\circ}$ (Lit. $60-61^{\circ}$), Sdp. $104-109^{\circ}/12$ Torr. Die Ausbeute an Reinkristallisat beträgt bei einem Ansatz von 4.03 g Jodid 1.65 g (83 % d.Th.), und aus 32.4 g werden 12.1 g (79 % d.Th.) erhalten.

II. Darstellung und Reaktionen der 2-Alkyl-indazol- 3-metall-Verbindungen.

1. Darstellung von 3-Brom-indazol und N-Alkyl-3-brom-indazol.

a) 3-Brom-indazol aus Indazol und NaOBr.

Nach K.v. Auwers (7) verbessert:

10.0 g (84 mMol) Indazol werden in 50 ccm 2n-HCl gelöst und durch Zugabe der gleichen Menge 2n-NaOH unter heftigem Röhren wiedergefällt. Zu diesem feinstverteilten Indazol werden weitere 20 g NaOH in 150 ccm Wasser gegeben, sodaß schließlich 250 ccm einer 2n-NaOH vorliegen.

Bei 0° wird unter Turbinieren tropfenweise mit einer eisgekühlten NaOBr-Lösung (8) versetzt (13.5 g Brom = 84 mMol, gelöst in 150 ccm 2n-NaOH). Im Gegensatz zur Literaturbeschreibung findet die Reaktion vollständig in Suspension statt; eine klare Lösung wird zu keinem Zeitpunkt erzielt. Die Bildung der von v. Auwers beobachteten braunen Öle (polybromierte Indazole) unterbleibt ganz. Nach Reaktionsende wird mit überschüssiger 5n-HCl versetzt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet;

Bei $172-176^{\circ}/12$ Torr gehen 16.42 g (98 % d.Th.über); Das Rohprodukt gibt beim Umlösen aus Wasser 13.35 g (74 % d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. $146.5-147.5^{\circ}$ (Lit. $141-146^{\circ}$). Der Misch-Schmp. mit Indazol liegt bei $107-109^{\circ}$ (Indazol 145°).

b) Bromierung des Indazols mit Pyridin-perbromid.

α) In Pyridin:

1.00 g (8.4 mMol) Indazol werden in 4 ccm trockenem Pyridin gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 2.85 g (9.2 mMol) Pyridin-hydrobromid-dibromid in Pyridin versetzt. Unter Selbsterwärmung und sofortiger Abscheidung eines Niederschlages tritt Reaktion ein; die Farbe wechselt von dunkelrot nach orange. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wird abgenutscht und als Pyridin-hydrobromid identifiziert (Schmp. aus Äthanol 211-213°). Die Lösung wird nach dem Abziehen des Pyridins bei 174-176°/12 Torr destilliert. Das farblose, sofort erstarrende Produkt stellt 3-Brom-indazol dar, noch mit etwas Indazol verunreinigt (Rohschmp. 72-122°). Durch Umkristallisieren aus Wasser erhält man 1.55 g (89 % d.Th.) an reinem 3-Brom-indazol vom Schmp. 146.5-147°; bei der Bestimmung des Misch-Schmp. mit einer durch NaOBr-Bromierung erhaltenen Probe tritt keine Depression ein.

β) In Eisessig:

0.50 g (4.2 mMol) Indazol werden in 3-5 ccm Eisessig unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 1.29 g (4.4 mMol) Pyridin-perbromid in 15 ccm Eisessig versetzt. Die sofortige Farbänderung von rot nach gelb zeugt von einer schnell ablaufenden Reaktion; zu deren Vervollständigung wird langsam auf Dampfbadtemperatur erwärmt und schließlich 1 Stde. bei 100° weitergerührt. Man zieht die Hauptmenge des Eisessigs i. Vak. ab, versetzt den Rückstand zur Zerstörung des beim Alkalischemachen aus dem Pyridin-perbromid-Überschuß auftretenden NaOBr mit schwefliger Säure, gießt auf starke Natronlauge und Eis und schüttelt gut durch; dabei geht 3-Brom-indazol in Lösung. Anschließend wird zur Entfernung von Pyridin und Indazol mit Methylenchlorid mehrmals ausgeschüttelt und aus der alkalischen Lösung durch Ansäuern fast reines 3-Brom-indazol gefällt; dieses wird durch Umkristallisieren aus Wasser oder durch Destillation gereinigt und durch Ausführung der Mischprobe identifiziert. Ausbeute 0.72 g (86 % d.Th. vom Schmp. 141-144°).

c) Bromierung der N-Alkyl-indazole.

Mit NaOBr in Wasser läßt sich im Falle des 1-Benzyl- und 1-Methyl-indazols weder bei 0° noch bei 60° eine Reaktion erzielen; das Ausgangsmaterial wird vollständig zurückgewonnen.

In Pyridin als Lösungsmittel findet auch mit Pyridin-hydrobromid-dibromid keine Bromierung statt; ca. 80 % des eingesetzten Materials werden wieder erhalten.

Die Bromierung der N-Methyl- und der N-Benzyl-indazole in Eisessig läßt sich wie die des Indazols durchführen. Nur ist zu berücksichtigen, daß die N-Alkyl-3-brom-indazole nicht mehr alkalilöslich sind und sich deshalb im wässrig-alkalischen Medium sofort abscheiden, im Falle der 2-Alkyl-Derivate als Festkörper, im Falle der 1-Alkyl-Derivate als Öle. Sie werden zusammen mit unverändertem Ausgangsmaterial in Methylenchlorid aufgenommen und durch Destillation und Kristallisation

Ausgangsprodukt	(g)	N-Alkyl-3-brom-indazole			
		g	% d.Th.	Badtemp.	Schmp.(°)
				(°, 12 Torr)	
1-Benzyl-indazol	1.00	1.11	80	243-250	Öl
2- " "	1.00	1.35	98	-	98-99
2- " "	5.00	4.94	72	-	"
1-Methyl-	5.25	5.10	61	157-164	Öl
2- " "	1.08	1.22	70	155-175	82-84
2- " "	5.25	5.70	68	"	"

gereinigt. Obige Tabelle gibt Auskunft über die Ergebnisse. 2-Methyl-3-brom-indazol kristallisiert aus Äthanol in Form farbloser Blättchen mit dem Schmp. 82-84° (Lit. 82-83°), Sdp. 142-143°/12 Torr. 2-Benzyl-3-brom-indazol wird aus Ligroin in farblosen Balken vom Schmp. 98-99° erhalten. 1-Methyl- und 1-Benzyl-3-brom-indazol fallen in Form schwach gelbgefärbter Öle an, wobei die Siedetemperatur von 1-Methyl-3-brom-indazol bei 145-153°/12 Torr gefunden wird.

2. 2-Methyl-indazol-3-carbonsäure aus dem 3-Brom-Derivat über die Grignardverbindungen.

Nach dem Start der Reaktion mit wenig Äthyl-bromid wird ein Gemisch von 2.10 g (10.0 mMol) 2-Methyl-3-brom-indazol und 2.39 g (22 mMol) Äthyl-bromid in 70 ccm abs. Äther zu 0.53 g Magnesiumspänen getropft; die Reaktion wird in Stickstoff-Atmosphäre bei guter Rührung ausgeführt. Ein flockiges, später schmieriges Präzipitat umschließt das metallische Magnesium, sodaß keine Weiterreaktion mehr stattfinden kann; auch bei Zugabe von mehr Magnesium stirbt die Reaktion rasch ab. Durch 2-stdg. Rückflußkochen können die Schmierer nicht in Lösung gebracht werden; selbst nach Zugabe von Benzol und erneutem Kochen unter Rückfluß bleibt Magnesium eingeschlossen. Schließlich wird carboxyliert und mit Eis und verd. Salzsäure hydrolysiert. Nach Pufferung mit Natrium-acetat wird mehrmals ausgeäthert; nach dem Trocknen und dem Abziehen des Lösungsmittels sowie der ebenfalls gebildeten Propionsäure wird eine geringe Menge einer Säure erhalten, welche nach Umkristallisieren aus Essigester einen Schmp. von 222-224°(Z) zeigt. Das Produkt wird mit Hilfe der Mischprobe mit einem aus Isatin hergestellten Präparat (4) als 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) identifiziert.

Führt man die Reaktion in der Weise durch, daß man zunächst Äthyl-bromid und Magnesium umsetzt und dann erst die ätherische Lösung des Indazolkörpers zutropft, so erhält man die Säure mit einer Ausbeute von 70 mg (4.5 % d.Th.) neben 1.68 g an Ausgangsprodukt.

3. Die Reaktion von Phenyllithium und 2-Alkyl-indazol bzw. 2-Alkyl-3-brom-indazol.

a) Metallierung von 2-Methyl-indazol mit Phenyllithium und präparative Darstellung von 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3).

Ein 250-ccm-Dreihalskolben wird mit Tropftrichter, Rührer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr versehen. Die ganze Apparatur wird evakuiert, ausgeflämt und in einem Strom von sorgfältig getrocknetem Reinstickstoff erkalten lassen. Diese Prozedur

wird zweimal wiederholt; der Stickstoffstrom wird schließlich nicht mehr unterbrochen.

Man löst 0.66 g (5.0 mMol) 2-Methyl-indazol im Kolben in ca. 70 ccm absol. Äther und versetzt unter lebhaftem Rühren bei Zimmertemperatur tropfenweise mit 11.40 ccm (11.0 mMol) einer ätherischen Lösung von Phenyllithium. Bei der schwach exothermen Reaktion färbt sich die Lösung gelb bis rot, manchmal unter Abscheidung eines geringen Niederschlages. Nach 30 Min. Rühren bei Zimmertemperatur und 10 Min. Rückfluß - kochen, mit weiterer Farbvertiefung verbunden, wird auf -50 bis -70° gekühlt und mit Trockeneis in der Weise carbonyliert, daß das möglichst rasch zerstoßene, feste CO_2 sofort in den Kolben eingebracht wird. Unter Rühren läßt man die Temperatur ansteigen und hydrolysiert nach Abdampfen des CO_2 durch Zutropfen von 2n-NaOH, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach Trennung der Phasen wird die ätherische Lösung noch zweimal mit 2n-NaOH extrahiert. Während aus der Ätherschicht ein Teil des nichtverbrauchten Ausgangsproduktes wiedergewonnen werden kann, fällt die gewünschte 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) bei Zugabe von Salzsäure zu dem mit Eis und Natrium-acetat versetzten NaOH-Extrakt bereits in großer Reinheit an. Nach Abnutschen der Hauptmenge wird mit Äther extrahiert, der Ätherrückstand mit dieser vereinigt (Schmp. $220-222^{\circ}(\text{Z})$). Nach Umlösen aus Essigester 0.68 g (77.2 % d.Th.) farblose Blättchen vom Schmp. $223-224^{\circ}(\text{Z})$; K.v. Auwers (45) gibt für die auf anderem Wege dargestellte Verbindung ebenfalls $223-224^{\circ}(\text{Z})$ an.

(3) 3.513 mg Subst.: 7.929 mg CO_2 , 1.375 mg H_2O ;

3.583 mg " : 0.535 ccm N_2 bei $25^{\circ}/711$ Torr.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (176.17) Ber. C 61.36 H 4.58 N 15.90

Gef.: C 61.59 H 4.38 N 16.00

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, verd. NaOH und konz. Schwefelsäure, löslich in Eisessig, Essigester, NaHCO_3 und konz. Salzsäure, schwer löslich in Benzol, Methylenchlorid, kaltem Essigester und heißem Wasser. Beim Stehen an der Luft verändert sie sich unter Braunfärbung u. Auftreten von Phenolgeruch.

b) Halogen-Metall-Austausch zwischen 2-Methyl-
3-brom-indazol und Phenyllithium.

Analog der für die Metallierung von 2-Methyl-indazol gegebenen Vorschrift (S.64) wird 2-Methyl-3-brom-indazol mit Phenyllithium umgesetzt (vgl. Tab.2). Durch Anwendung der 2.5-fachen Menge Phenyllithium bei Zimmertemperatur kann die Ausbeute erheblich gesteigert werden. Der Misch-Schmp. dient der Identifizierung der 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3).

c) Die Metallierung von 2-Benzyl-indazol und die
Darstellung der 2-Benzyl-indazol-carbonsäure-(3).

2-Benzyl-indazol wird wie 2-Methyl-indazol mit Phenyllithium metalliert und anschließend carboxyliert (Tab.2). Es ist zu bemerken, daß in diesem Falle jeder einfallende Tropfen Phenyllithium sofort eine intensive Dunkelrotfärbung erzeugt, welche zunächst schnell, dann immer langsamer verschwindet. Rückflußkochen nach der Metallierung führt zu Ausbeuteverschlechterung.

2-Benzyl-indazol-carbonsäure-(3) kristallisiert aus Essigester in farblosen, feinen Nadeln mit einem Schmp. von 197 bis 199°(Z); K.v. Auwers (12) gibt für die auf anderem Wege hergestellte Verbindung den Schmp. 194° (aus Methanol) an.

(14) 3.592 mg Subst.: 9.351 mg CO₂, 1.506 mg H₂O
4.246 mg " : 0.438 ccm N₂ bei 26°/716 Torr
C₁₅H₁₂N₂O₂ (252.26) Ber. C 71.41 H 4.79 N 11.11
Gef. C 71.04 H 4.69 N 11.09

d) Halogen-Metall-Austausch zwischen 2-Benzyl-3-brom-
indazol und Phenyllithium.

Auch bei dieser analogen Umsetzung der 3-Brom-Verbindung erzeugt der erste einfallende Tropfen Phenyllithium eine intensive Dunkelrotfärbung, welche aber nicht mehr verschwindet; die Farbe der Lösung ist schließlich fast schwarz. Die Schmierbildung ist etwas stärker als bei 2-Benzyl-indazol.

Bei anschließender Carboxylierung kann die Bildung obiger Carbonsäure nicht festgestellt werden. Die Art der Nebenreaktionen ist nicht bekannt.

e) 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol.

16.5 g (125 mMol) 2-Methyl-indazol werden in 1.7 l absol. Äther bei 0-5° rasch mit 114 ccm (137 mMol) einer ätherischen Lösung von Phenyllithium unter Rühren versetzt. Der sich dabei zum größten Teil ausscheidende Metallkomplex verschmiert hierbei nicht, sodaß die Voraussetzung für eine glatte Reaktion mit Äthylen-oxyd gegeben ist. Anschließend läßt man ebensoschnell die eisgekühlte Lösung von 8-9 g (ca. 200 mMol) Äthylen-oxyd in 50 ccm absol. Äther unter Rühren einlaufen, wobei Gelbfärbung auftritt. Unter Rühren läßt man innerhalb 30 Min. auf Raumtemperatur kommen und kocht noch kurz auf. Nach Hydrolyse und Trennung der Phasen wird die wässrige Schicht mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird nach dem Trocknen mit Pottasche fast ganz vom Lösungsmittel befreit und die zurückbleibende, konz. ätherisch-benzolische Lösung (Benzol aus der Reaktion) des Reaktionsgemisches, bestehend aus Carbinol, Ausgangsprodukt und β -Phenyl-äthyl-alkohol, wird zur Kristallisation hingestellt, wobei Animpfen zweckmäßig ist: In 2 Tagen 6.98 g (ca. 2/3 der Gesamtausbeute) reines 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol in farblosen, verwachsenen Blättchen vom Schmp. 81-83°.

Werden mehrere Ansätze zusammen zur Kristallisation gestellt, so können rund 9/10 der Gesamtausbeute durch unmitttelbare Kristallisation erhalten werden. Die Mutterlauge wird einer Hochvakuum-Destillation unterworfen. Dabei zieht man β -Phenyl-äthyl-alkohol und 2-Methyl-indazol flatt ab (bis ca. 120°/0.005 Torr) und destilliert das Produkt ebenfalls möglichst schnell über; Hauptmenge bei 140-145°/0.005 Torr, aufgefangen bis 155°/0.005 Torr. Das Destillat ist schwach gelb gefärbt und durch wenig klebriges Öl verunreinigt; Menge: 4.20 g. Man kristallisiert aus Essigester um und erhält 3.78 g Reinprodukt. Die Reinausbeute beträgt so-

mit 10.76 g (49 % d.Th.), der Schmp. 81-82°.

Die Verwendung von 2 Äquivalenten Phenyllithium bringt eine rund 15-20-proz. Ausbeuteverbesserung. Die Durchführung der Äthylen-oxyd-Zugabe bei tieferer Temperatur (-78°) eine weitere um ca. 5 % d.Th.; allerdings ist dann in letzterem Fall noch stärkere Verdünnung nötig, um die Schmierbildung zu verhindern. Unter optimalen Bedingungen kann man also mit einer Ausbeute von rund 70 % d.Th. rechnen (Tab.3).

Die Analysenprobe schmilzt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 82-83°:

(1)	3.989 mg Subst.:	2.40 mg CO ₂ ,	9.916 mg H ₂ O	
	3.785 " "	: 0.545 ccm N ₂	bei 24°/717 Torr;	
	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O (176.21)	Ber. C 68.16	H 6.86	N 15.89
		Gef. C 67.84	H 6.73	N 15.61

Die Verbindung ist leicht löslich in Benzol, Chloroform, Essigester und Methanol, löslich in Äther, schwer löslich in Cyclohexan.

Das gelbe Pikrat schmilzt bei 170-172° (abs. Alkohol).

Das Benzoylderivat wird nach Shriner-Fuson (59) in Pyridin dargestellt und aus Äther/Petroläther umkristallisiert; es schmilzt bei 65.5-66.5°.

f) 2-Benzyl-3-(β-hydroxy-äthyl)-indazol.

Im Allgemeinen halte man sich an die unter e) gegebene Arbeitsvorschrift.

10.40 g (50.0 mMol) 2-Benzyl-indazol werden nach dem Lösen in 1.7 l absol. Äther bei 0-5° mit 46 ccm (55 mMol) einer ätherischen Lösung von Phenyllithium metalliert und unmittelbar anschließend mit 2.64 g (60 mMol) Äthylenoxyd in 100 ccm eisgekühltem Äther bei -21° umgesetzt. Nach kurzem Aufkochen werden 200 ccm Wasser eingerührt und wie unter e) beschrieben aufgearbeitet.

Aus der stark eingeengten ätherisch-benzolischen Lösung der Reaktionsprodukte kann erst nach mehreren Tagen und nach mehrfacher Zugabe kleiner Mengen Petroläther die Abscheidung eines flockigen Niederschlages unbekannter Konstitution erzielt werden: 0.39 g; Schmp. 175-203°. Nach Eintropfen von noch mehr

Petroläther kristallisiert das 2-Benzyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol mit Roh-Schmp. $107-112^{\circ}$; Umlösen aus Essigester gibt farblose Nadeln mit Schmp. $112-113^{\circ}$ (2.58 g, 21 % d.Th.),

(21) 4.843 mg Subst.: 13.45 mg CO_2 , 2.79 mg H_2O

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (252.30) Ber. C 76.16 H 6.39

Gef. C 75.79 H 6.45

Das in Pyridin hergestellte p-Nitro-benzoat kommt aus Äthanol in blaßgelben Nadeln vom Schmp. $119.5-120.5^{\circ}$.

Aus der Mutterlauge kann kein weiterer Festkörper abgeschieden werden. Die Destillation bei 150° (Badtemp.)/12 Torr gibt 0.44 g eines farblosen Öls, wahrscheinlich β -Phenyl-äthyl-alkohol.

Bei $125-134^{\circ}/0.01$ Torr geht ein schwachgelbes, zum Teil erstarrendes Öl über. 0.70 g braunes, zähes Öl bleiben zurück.

Bei einer erneuten HV-Destillation des Öls sublimieren bei ca. $100-125^{\circ}/0.01$ Torr 0.56 g eines farblosen Stoffs, welcher als Indazol identifiziert wird (Schmp. $142-144^{\circ}$, Misch-Schmp. $143-145^{\circ}$). Der Sublimationsrückstand liefert bei folgender HV-Destillation 5.83 g (56.0 % d.Einw.) an reinem 2-Benzyl-indazol.

g) Debenzylierung von 2-Benzyl-indazol mit Phenyllithium.

3.12 g (15.0 mMol) reines 2-Benzyl-indazol, gelöst in 450 ccm absol. Äther, werden bei 20° mit 16.5 mMol einer ätherischen Lösung von Phenyllithium versetzt. Die dunkelrote Lösung wird schließlich noch 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

Nach der Hydrolyse mit Wasser wird mit Äther ausgeschüttelt und das Produkt unter Hochvakuum destilliert, wobei bis etwa 125° (Badtemp.)/0.003 Torr 0.28 g (15.8 % d.Th.) Indazol absublimieren. Indazol wird durch Mischprobe identifiziert.

Zwischen $130-140^{\circ}$ (Badtemp.)/0.003 Torr destillieren 2.11 g (67 % d. Einw.) Ausgangsmaterial mit Schmp. $68-70^{\circ}$ über.

Bei Ausführung desselben Versuches mit der doppelten Menge Phenyllithium werden 17.8 % d.Th. an Indazol und 65 % der Einwage an 2-Benzyl-indazol erhalten.

Beim 3-stdg. Erhitzen des 2-Benzyl-indazols auf $125^{\circ}/0.003$ Torr tritt Indazol nicht auf.

h) 1.2-Dimethyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazolium-jodid.

14.20 g (80.5 mMol) 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol werden in der etwa 15-fachen Gewichtsmenge Methyljodid gelöst und 4-5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach 10-20 Min. scheiden sich farblose, schwere Kristalle ab, welche schließlich nach Entfernung des Methyljodid-Überschusses aus Äthanol umkristallisiert werden. Der Roh-Schmp. $159-161^{\circ}$ ändert sich hierbei nicht mehr. Man erhält 24.85 g (97 % d.Th.) an Kristallisat in Form farbloser Blättchen.

i) 1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol.

22.05 g (69.3 mMol) 1.2-Dimethyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazolium-jodid werden in Portionen von nicht mehr als 5-6 g in einem Mikrokölbchen unter Wasserstrahlvakuum schnell auf 180 bis 190° und dann langsamer auf $235-240^{\circ}/12$ Torr erhitzt. Die Bildung von 1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol soll möglichst schnell erfolgen, um das Material nicht länger als nötig der hohen Temperatur aussetzen zu müssen; durch Fächeln wird das in dem bis zum Hals eingetauchten Kölbchen hochsiedende Produkt übergetrieben: 11.56 g strohgelbes, zähes Öl, das mit 70 ccm Äther und bis zur vollkommenen Lösung tropfenweise mit Methanol versetzt wird. Das mit ätherischer Pikrinsäure gefällte gelbe Pikrat vom Roh-Schmp. $132-142^{\circ}$ wird aus Äthanol in Form feiner Nadeln vom Schmp. $135-137^{\circ}$ erhalten: 20.99 g (74.7 % d.Th.).

Ein mehrfach umgelöstes, bei $137-137.5^{\circ}$ schmelzendes Präparat wird analysiert.

(13) 3.639 mg Pikrat: 1.278 mg H_2O , 6.338 mg CO_2 ;
4.155 " " : 0.648 ccm N_2 bei $22^{\circ}/715$ Torr.

$C_{16}H_{15}N_5O_8$ (405.32)	Ber. C 47.41	H 3.73	N 17.28
	Gef. C 47.53	H 3.93	N 16.98

Die der Pikratzersetzung mit verd. Ammoniak angeschlossene H V-Destillation des gelben Öls liefert bei $103-107^{\circ}/0.003$ Torr 7.9 g (64.8 % d.Th.) blaßgelben, zähflüssigen 1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazols.

In einem 25.4 g-Ansatz werden 11.50 g (74 % d.Th.) erhalten.
Eine Kristallisation des Produktes kann nicht erreicht werden.

j) Versuche zur Deuterierung des 2-Methyl-indazols.

α) Ohne Alkalikatalyse.

1.00 g 2-Methyl-indazol, 1.5 ccm schweres Wasser und 10 ccm absol. Dioxan werden 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel und D_2O an der Wasserstrahlpumpe abgezogen und das Produkt aus dem Mikrokölbchen destilliert. Nach 2-stdg. Trocknung i. Hochvak. und erneuter Destillation wird das zwischen $127-131^{\circ}$ (Badtemp.)/12 Torr übergehende farblose Öl unverdünnt verbrannt. Das Verbrennungswasser wird nach der Tropfen-Fallzeit-Methode (46) auf seinen Gehalt an schwerem Wasser untersucht:

Aus drei Messungen ergibt sich eine mittlere Fallzeit von $T = 188.3$ sec. ($1/T = 0.005311$); dem entspricht ein D_2O -Gehalt des Verbrennungswassers von 0.082 %. Daraus ergibt sich ein Deuteriumgehalt von 0.6 %, bezogen auf 100 % monodeutiertes 2-Methyl-indazol mit einem berechneten Gehalt von 13.8 % D_2O .

β) Mit Alkalikatalyse.

Der unter α) beschriebene Versuch wird in Anwesenheit von 0.10 g Ätznatron ausgeführt. Das trockengesaugte Reaktionsprodukt wird mit absol. Benzol ausgekocht; die benzolische Lösung wird nach Entzug des Benzols destilliert und das Destillat wie in α) weiterbehandelt.

Aus 4 Messungen ergibt sich eine mittlere Fallzeit von 152.4 sec ($1/T = 0.006563$), entsprechend einem Gehalt von 0.1705 % an D_2O ; der hieraus berechnete Deuteriumgehalt des 2-Methyl-indazols beträgt 1.2 %.

k) Deuterierung von 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid.

2.19 g (8.0 mMol) 1.2-Dimethyl-indazolium-jodid werden mit 2 ccm schwerem Wasser und 12 ccm absol. Dioxan übergossen

und 24 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und des D_2O -Überschusses im Wasserstrahlvakuum wird der Rückstand 20 Stdn. bei $100^\circ/0.005$ Torr getrocknet. Da sich bei der Verbrennung des Jodids Schwierigkeiten ergeben, wird dieses durch Abspaltung von Methyljodid in 1-Methyl-indazol überführt und nach der Destillation unverdünnt verbrannt.

Aus einer mittleren Fallzeit von 198.4 sec ($1/T = 0.00505$) ergibt sich ein D_2O -Gehalt von 0.07 %, entsprechend einem Deuteriumgehalt des 1-Methyl-indazols (13.8 % D_2O) von 0.5 %.

1) 2-Methyl-3-lithium-indazol und N-Methyl-formanilid:

2-Methyl-indazol-aldehyd-(3).

N-Methyl-formanilid wird nach O. Wallach (47) aus Monomethylanilin und reiner Ameisensäure mit einer Ausbeute von 80-85 % d.Th. erhalten.

13.20 g (100 mmol) 2-Methyl-indazol werden in 1.20 l absol. Äther gelöst und bei $0-5^\circ$ mit 91 ccm (110 mmol) einer ätherischen Lösung von Phenyllithium versetzt. Beim weiteren 1-stdg. Rühren läßt man die Temperatur auf die der Umgebung steigen. Dann werden bei gleicher Temperatur 14.80 g (110 mmol) N-Methyl-formanilid in 100 ccm Äther im Laufe von 20 Min. eingetropft; das Rühren wird noch $1/2$ Stde. bei 18° und 2 Stdn. bei 34° fortgesetzt. Nach der Hydrolyse mit Wasser wird die wässrig-alkalische Schicht noch mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die gesammelten Ätherauszüge werden gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der dunkelrote, ölige Rückstand wird der fraktionierten Destillation unterworfen.

Die zwischen $113-133^\circ/12$ Torr siedenden, schnell dunkelgrün werdenden, ersten Anteile bestehen in der Hauptsache aus den Ausgangskomponenten, enthalten aber bereits Aldehyd. Dieser läßt sich durch erneute Fraktionierung zum größten Teil abtrennen und wird zu den höhersiedenden Fraktionen geschlagen. Das Hauptprodukt siedet zwischen $83-97^\circ/0.002$ Torr und ist ein gelbes, nachdunkelndes Öl; besonders die letzten Anteile erstarren kristallin. Als Destillationrückstand bleiben 2 g

braunes Harz. Nach erneuter Destillation wird aus Benzin umkristallisiert, wobei ein dunkelgrünes, unlösliches Öl als Hauptverunreinigung zurückbleibt. Man erhält 3.64 g (22.8 % d.Th.) an reinem 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3) in prächtigen farblosen Spießen mit Schmp. 77-77.5° (Benzin).

Die Analysenprobe wird 4 Stdn. bei 45° im HV getrocknet:

(22) 4.520 mg Subst.: 11.13 mg CO₂, 2.08 mg H₂O

C₉H₈N₂O (160.17) Ber. C 67.49 H 5.035

Gef. C 67.20 H 5.15

Die Konstitution wird durch Analogie mit der 3-Carbonsäure (S. 64) erschlossen.

2-Methyl-indazol-aldehyd-(3) bildet ein leuchtend karmoisinrotes 2.4-Dinitro-phenylhydrazin vom Zersp. 288-289° (n-Butanol).

Das Pikrat des Aldehyds ist löslich in Äther und kristallisiert aus Methanol in gelben Blättchen mit Schmp. 136-137°.

m) Molekülverbindung des 2.4-Dinitro-phenylhydrazins mit Indazol.

Indazol wird in absol. Alkohol gelöst und mit einer nach Shriner-Fuson (60) hergestellten, schwefelsauren Lösung von 2.4-Dinitro-phenylhydrazin versetzt. Fast augenblicklich bilden sich Kristallkeime; es entsteht ein Brei zitronengelber verfilzter Nadeln. Nach Absaugen und Waschen wird sofort in den Exsiccator gestellt, da an feuchter Luft Zersetzung stattfindet. Nach einmaligem Umlösen aus absol. Äthanol liegt der Schmp. des aus Indazol erhaltenen Komplexes bei 165-167°.

In trockenem Zustand ist die Verbindung gut haltbar.

Die Analysenprobe wird 10 Stdn. bei 100° i. Hochvak. getrocknet:

(4) 3.758 mg Subst.: 5.160 mg CO₂, 1.082 mg H₂O
3.424 " " : 0.657 ccm N₂ bei 25°/711 Torr;

C₁₃H₁₄N₆O₈S (414.35) Ber. C 37.68 H 3.41 N 20.28

Gef. C 37.47 H 3.22 N 20.56

III. Darstellung von Reserpin-Modellen.

1. 1-Methyl-3-(β ,N-piperidino-äthyl)-indazol.

4.00 g (22.7 mMol) 1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol werden in 10 ccm absol. Pyridin und 5 ccm absol. Benzol gelöst und bei Zimmertemperatur mit 4.50 g (23.6 mMol) reinem p-Toluol-sulfochlorid umgesetzt; anfängliche Kühlung mit kaltem Wasser genügt bei Kleinansätzen. Unter gelegentlichem Umschütteln läßt man 15 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und gibt dann überschüssiges wasserfreies Piperidin (8-9 g = 90 bis 100 mMol) zu. Nach 1-stdg. Stehen erwärmt man im Verlauf von 6-7 Stdn. auf 100° (Wasserbad).

Die Hydrolyse erfolgt zunächst mit wenigen Tropfen Wasser; erst dann wird mit 2n-NaOH gut durchgeschüttelt und mit Äther mehrmals extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden zur Entfernung von Pyridin und p-Toluol-sulfonsäure zweimal mit 2n-NaOH gut ausgeschüttelt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Pottasche oder Ätzkali wird der Äther abgezogen und der Rückstand aus dem Mikrokölbchen destilliert.

Restliches Pyridin und Piperidin werden an der Wasserstrahlpumpe bis 135°/12 Torr entfernt. Bis zu einer Badtemperatur von 126°/0.001 Torr erhält man wenige Tropfen Vorlauf, hauptsächlich aus dem Ausgangs-Carbinol bestehend. Das bei 126-134°/0.001 Torr gesammelte, gelbe Öl muß erneut destilliert werden, da es noch Carbinol enthält. Das bei einer Badtemperatur von 109-113°/0.005 Torr gewonnene, schwachgelbe Öl (3.72 g) wird in 3 ccm trockenem Methanol aufgenommen und mit methanolischer Salzsäure versetzt. Mit vorsichtiger Zugabe von absol. Äther und Aceton (1:1) erreicht man die Kristallisation des Chlorhydrates des 1-Methyl-3-(β ,N-piperidino-äthyl)-indazols; das Chlorhydrat ist nach zweimaligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol, wieder unter Zugabe von Äther/Aceton, analysenrein: 4.38 g (60.9 % d.Th.) feine, farblose Nadeln; Schmp. 191.5 bis 192.5°.

In weiteren, kleineren Ansätzen werden 56.2 bzw. 58.2 % d.Th. an kristallisiertem Chlorhydrat erhalten.

Das gelbe Pikrat vom Schmp. 176-177° (Äthanol) wird nach 8-stdg. Trocknung bei 50° im Hochvakuum analysiert:

(20) 4.293 mg Pikrat: 8.37 mg CO₂, 1.94 mg H₂O
3.451 " " : 0.533 ccm N₂ bei 23.5°/763 Torr.

C₂₁H₂₄N₆O₇ (472.45) Ber. C 53.39 H 5.12 N 17.79
Gef. C 53.21 H 5.06 N 17.85

Ein größerer Überschuß als 3-5 % an p-Toluol-sulfochlorid ist zu vermeiden, da das p-Toluol-sulfonyl-piperidin (Schmp. 98 bis 99°) die Aufarbeitung stören würde.

2. 1-Methyl-3-(β,N-tetrahydro-isochinolino-äthyl)-indazol.

3.00 g (17.1 mMol) 1-Methyl-3-(β-hydroxy-äthyl)-indazol, 3.50 (18.4 mMol) p-Toluol-sulfochlorid und 10 g (75 mMol) absol. Tetrahydro-isochinolin werden wie oben umgesetzt.

Nach Schneiden des Vorlaufes bis zu einer Badtemperatur von 135°/0.001 Torr wird die bei 165-190°/0.001 Torr absiedende Substanz erneut aus dem Mikrokölbchen destilliert: 3.20 g sehr zähes Öl zwischen 158-183°(Badtemp.)/0.001 Torr.

Das Chlorhydrat kristallisiert aus Äthanol/Aceton in feinen, büschelartig angeordneten Nadeln vom Schmp. 224-227°; 3.08 g (50.0 % d.Th.).

Das gelbe Pikrat der Verbindung ist sehr schwer löslich in Äthanol; sein Roh-Schmp. 185-187° steigt durch Umkristallisieren aus Aceton auf 192-193° (Schwärzung). Eine Probe wird 15 Stdn. bei 60° getrocknet und analysiert; es handelt sich um das Monopikrat von 1-Methyl-3-(β,N-tetrahydro-isochinolino-äthyl)-indazol:

(23) 4.106 mg Pikrat: 9.71 mg CO₂, 1.63 mg H₂O;

C₂₅H₂₄N₆O₇ (520.49) Ber. C 57.69 H 4.65
Gef. C 57.89 H 4.44

In einem 10-mMol-Ansatz wird das Produkt ohne Destillation über das Pikrat gereinigt: 53 % d.Th. an kristallisiertem Monopikrat. In weiteren Ansätzen erfolgt die Reinigung direkt über das Chlorhydrat; die Ausbeuten liegen mit 33 bzw. 42 % d.Th. unter den oben erzielten.

3. 1-Methyl-3-(β ,N-cis-dekahydro-isochinolino-äthyl)-indazol.

4.00 g (22.7 mMol) 1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol werden mit 4.50 g (23.6 mMol) p-Toluolsulfochlorid und 9.5 g (69 mMol) reinem cis-Dekahydro-isochinolin behandelt.

Die erneute HV-Destillation des bei der Badtemperatur von 165-195°/0.003 Torr aufgefangenen Produktes liefert zwischen 145-163°/0.001 Torr 4.21 g gelbes, zähes Öl.

(27) 3.864 mg Öl: 0.501 ccm N₂ bei 24°/715 Torr;

C₁₉H₂₇N₃ (297.43) Ber. N 14.13
Gef. N 14.02

Aus dem Destillat werden 2.68 g (32.0 % d.Th.) an kristallisiertem Chlorhydrat vom Schmp. 223-229° gewonnen; Rein-Schmp. 228-233° (Sintern 219°).

Das Pikrat der Verbindung bildet sich aus alkoholischer Lösg. erst beim Einengen; Roh-Schmp. 80-160°. Nach 5-maligem Umkristallisieren aus Äthanol/Aceton erhält man feine, gelbe Prismen vom Schmp. 137-140° (Sintern 132°). Eine bei 90° unter Hochvakuum getrocknete Probe erweist sich bei der Analyse als Monopikrat der gewünschten Base, obwohl bei der Darstellung ein großer Pikrinsäureüberschuß angewendet wird:

(32) 4.318 mg Pikrat: 9.11 mg CO₂, 2.28 mg H₂O
4.022 " " : 0.589 ccm N₂ bei 23°/719 Torr;

C₂₅H₃₀N₆O₇ (526.54) Ber. C 57.03 H 5.74 N 15.96
Gef. C 57.58 H 5.91 N 15.98

4. 1-Methyl-3-(β ,N-trans-dekahydro-isochinolino-äthyl)-indazol.

3.52 g (20.0 mMol) 1-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol werden mit 4.00 g (21.0 mMol) p-Toluol-sulfochlorid und 6.80 g (50 mMol) absol. trans-Dekahydro-isochinolin zur Reaktion gebracht. Die bei der anschließenden Destillation aus dem Mikrokölbchen bis 153°(Badtemp.)/0.001 Torr übergehende Fraktion (1.40 g) stellt in der Hauptsache unverändertes Carbinol dar. Das bei 153-161°/0.001 Torr absiedende, hellgelbe Öl erstarrt schließ-

lich: 2.42 g vom Schmp. 65-69°. Es ist in allen Lösungsmitteln leicht löslich und kann aus Petroläther umkristallisiert werden: 2.23 g (37.4 % d.Th.) kleine, farblose Nadeln vom Schmp. 71-73°. Eine Probe der Verbindung wird 2 Stdn. bei 37° unter Hochvakuum getrocknet und analysiert:

(25) 4.448 mg Base: 12.55 mg CO₂, 3.57 mg H₂O;

C₁₉H₂₇N₃ (297.43) Ber. C 76.72 H 9.15

Gef. C 77.00 H 8.98

Beim Einengen aus methanolischer Lösung scheidet sich das gelbe Pikrat des 1-Methyl-3-(β,N-trans-dekahydro-isochinolino-äthyl)-indazols in Form von kleinen Balken aus; Schmp. 151.5 bis 153° (Äthanol).

Das Chlorhydrat vom Roh-Schmp. 219-224° (Sintern 204°) schmilzt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Aceton bei 223 bis 225°; Ausbeute 1.59 g.

5. 2-Methyl-3-(β,N-piperidino-äthyl)-indazol.

a) Ohne Isolierung des Tosylats.

0.88 g (5.0 mMol) 2-Methyl-3-(β-hydroxy-äthyl)-indazol werden mit 1.00 g (5.25 mMol) p-Toluol-sulfochlorid und 5 ccm (40 mMol) absol. Piperidin umgesetzt.

Durch Destillation des Produktes aus dem Mikrokölbchen erhält man nach Wegnahme von 0.08 g Vorlauf (bis zu einer Badtemperatur von 122°/0.005 Torr) zwischen 128-133°(Badtemp.)/0.005 Torr 0.99 g (81.3 % d.Th.) schwachgelbes Öl.

Das Dihydrochlorid schmilzt nach dem Umlösen aus Äthanol bei 206-209°(Z); 1.19 g (75.5 % d.Th.) farblose, gutausgebildete Kristalle. Eine Probe wird nach mehrtägigem Trocknen im Exsiccator über Schwefelsäure analysiert:

(12) 4.079 mg Chlorhydrat: 8.430 mg CO₂, 2.581 mg H₂O;

3.108 " " : 0.372 ccm N₂ bei 23°/717 Torr.

C₁₅H₂₃N₃Cl₂ (316.27) Ber. C 56.96 H 7.33 N 13.29

Gef. C 56.40 H 7.07 N 13.02.

Das gelbe Pikrat hat nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Aceton einen Schmp. von 204.5-206°(Z).

b) Mit Isolierung des Tosylats.

In 10- bzw. 5-mMol-Ansätzen können nur Ausbeuten von 31 %, 40 % und 55 % d.Th. an reinem Dihydrochlorid erzielt werden.

c) Über das Bromid.

Die Bromierung von 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol erfolgt mit PBr_3 in alkoholfreiem Chloroform bei Zimmertemperatur in Anlehnung an H. Hoshino (12).

Die Isolierung der Bromverbindung gelingt nicht. Nur bei unmittelbarer Umsetzung des Bromierungsgemisches mit einem Überschuß an Piperidin können 9-14 % des gewünschten Produktes dargestellt werden.

6. 2-Methyl-3-(β ,N-tetrahydro-isochinolino-äthyl)-indazol.

4.00 g (22.7 mMol) 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol werden mit 4.50 g (23.6 mMol) p-Toluol-sulfochlorid und 10.0 g (75 mMol) Tetrahydro-isochinolin umgesetzt.

Bei der Reinigung des Produktes durch Destillation wird nach Wegnahme des Vorlaufes bis zu einer Badtemperatur von $152^\circ/0.001$ Torr die Hauptmenge bei $175-225^\circ/0.001$ Torr erhalten; die erneute Destillation derselben liefert zwischen $172-208^\circ/0.001$ Torr 3.52 g gelbes, zähes Öl. Daraus lassen sich 3.97 g (48.2 % d.Th., berechnet für Dihydrochlorid) reines Chlorhydrat herstellen; farblose, sternförmig angeordnete Nadeln vom Schmp. $149-154^\circ(\text{Z})$ (Sintern 134°).

Das in Äthanol schwerlösliche Dipikrat der Verbindung zeigt nach 3-maligem Umkristallisieren aus Aceton den Schmp. 193 bis 195° (Sintern 189°); die glänzenden, dunkelgelben Blättchen werden 14 Stdn. bei 30° unter Hochvak. getrocknet und analysiert:

(24) 4.224 mg Dipikrat: 7.74 mg CO_2 , 1.38 mg H_2O ;

$\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_{14}$ (749.60) Ber. C 49.67 H 3.64

Gef. C 50.01 H 3.66

In einem 6-mMol-Ansatz werden in analoger Weise 40.3 % d.Th.

an reinem Chlorhydrat erhalten; ein 10-mMol-Ansatz, bei welchem das Produkt durch HV-Destillation und über das Pikrat gereinigt wird, erbringt nur 14.3 % d.Th., ein weiterer gleicher Ansatz, nur mit Pikratreinigung des Produktes dagegen liefert wieder 31.8 % d.Th. an Chlorhydrat.

7. 2-Methyl-3-(β ,N-cis-dekahydro-isochinolino-äthyl)-indazol.

4.00 g (22.7 mMol) 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol, 4.50 g (23.6 mMol) p-Toluol-sulfochlorid und 5,5 g (40 mMol) cis-Dekahydro-isochinolin werden zur Reaktion gebracht.

Bei der Destillation geht das Rohprodukt bei einer Badtemperatur von 153-195°/0.001 Torr über; die erneute Destillation liefert 2.53 g zähes, gelbes Öl zwischen 150-182°/0.001 Torr.

Die Ausbeute an den feinen, watteähnlichen Nadeln des Chlorhydrats vom Schmp. 155-159° beträgt 2.29 g (27.5 % d.Th., berechnet für das Dihydrochlorid). Weiteres Umlösen aus Äthanol hebt den Schmp. auf 157-164°. Dieses Chlorhydrat ist wegen seines hygroskopischen Charakters das am schwierigsten darstellbare der Reihe.

Das Dipikrat der Verbindung fällt aus methanolischer Lösung in gelben, in Äthanol schwer löslichen Nadeln. Durch Umkristallisieren aus Äthanol steigt der Schmp. von 196-201° auf 204-206°. Nach Trocknen bei 90° im HV wird analysiert:

(26) 4.342 mg Dipikrat: 7.84 mg CO₂, 1.73 mg H₂O
3.241 " " : 0.489 ccm N₂ bei 25°/726 Torr;
C₃₁H₃₃N₉O₁₄ (755.65) Ber. C 49.27 H 4.40 N 16.68
Gef. C 49.28 H 4.46 N 16.51

Die Ausbeute aus einem 15-mMol-Ansatz beträgt nach Reinigung der Rohbase über das Pikrat 0.88 g (15.9 % d.Th.) an reinem Chlorhydrat.

8. 2-Methyl-3-(β ,N-trans-dekahydro-isochinolino-äthyl)-indazol.

2.64 g (15.0 mMol) 2-Methyl-3-(β -hydroxy-äthyl)-indazol werden mit 3.00 g (15.7 mMol) p-Toluol-sulfochlorid 42 Stdn. und mit 4.2 g (30 mMol) trans-Dekahydro-isochinolin 14 Stdn. zur Reaktion gebracht.

Durch Destillation werden bis zu einer Badtemperatur von 140° bei 0.001 Torr 0.7 g an Ausgangsmaterial zurückgewonnen; die freie Base geht zwischen $155-195^{\circ}/0.001$ Torr über: 1.35 g gelbes Öl.

Das gelbe Dipikrat des 2-Methyl-3-(β ,N-trans-dekahydro-iso-chinolino-äthyl)-indazols fällt aus ätherischer Lösung mit Roh-Schmp. $185-207^{\circ}$ (Sintern 175°). Es ist schwer löslich in Äthanol; aus Äthanol/Aceton umkristallisiert, schmelzen die feinen, büschelförmig angeordneten Nadeln bei $211-213^{\circ}$ (Sintern 185°). Eine Probe davon wird 14 Stdn. bei 90° unter HV getrocknet und analysiert:

(31a) 4.473 mg Dipikrat: 8.20 mg CO_2 , 1.80 mg H_2O
3.077 " " : 0.479 ccm N_2 bei $23^{\circ}/721$ Torr;
 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_{14}$ (755.65) Ber. C 49.27 H 4.40 N 16.68
Gef. C 50.03 H 4.50 N 17.03

Das hygroskopische Chlorhydrat der Verbindung schmilzt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton/Äther unter Zugabe von jeweils wenig methanolischer Salzsäure bei $206-211^{\circ}(\text{Z})$; Ausbeute 0.82 g (14.4 % d.Th., berechnet für Dihydrochlorid).

9. Darstellung von 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolin.

Die Verbindung wird in Anlehnung an ein von A. Wischnegradsky (48) und L. Hoffmann (49) (Reduktion des Chinolins) beschriebenes Verfahren aus Isochinolin mit Zinn/Salzsäure hergestellt; man erhält aus 68.0 g (0.5 mmol) Isochinolin 22.3 g (34 % d.Th.) eines über das Acetylderivat gereinigten Tetrahydro-iso-chinolins vom Sdp. $108-110^{\circ}/12$ Torr.

Auch die Methode von E. Bamberger (50) (Reduktion mit Natrium/Alkohol) bietet keine wesentlich bessere Ausbeute; es werden 42.3 % d.Th. an reinem N-Acetylderivat und daraus 38.1 % d.Th. an freier Base gewonnen.

Das Acetylderivat wird nach H. Rupe (51) dargestellt und bequem durch HV-Destillation gereinigt: Sdp. $122-126^{\circ}/0.001$ Torr, Schmp.(Äther) $43-44^{\circ}$ (Lit. 46°).

10. Cis- und trans-Dekahydro-isochinolin.

a) Isomerentrennung über die Pikrate.

Die Hydrierung des gereinigten Isochinolins wird nach B. Witkop (13) mit Raney-Nickel bei 180-190° durchgeführt; statt eines Anfangsdruckes von 270 at können wir nur 150 at verwenden und Methyl-cyclohexan als Lösungsmittel wird durch Cyclohexan ersetzt. Die Ansätze werden in einem 1-l-Magnetrühr-Autoklaven ausgeführt; die eingesetzten Mengen sind z.T. die gleichen wie bei Witkop (1/2 Mol), z.T. handelt es sich um Molansätze. Die Hydrierzeiten belaufen sich auf 16-23 Stdn. (Lit. 15 Stdn.).

Bei der Öffnung des Autoklaven ist stets Ammoniakgeruch wahrnehmbar. Bei der Destillation des Hydriergemisches werden stets höhersiedende Produkte beobachtet, deren Menge zwischen 20-65 % d. Einwaage schwankt; z.T. geben sie kein Pikrat. Die Trennung des Hydriergemisches wird über die Pikrate vorgenommen, aber nicht wie bei Witkop durch fraktionierte Auflösung derselben, sondern durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol, z.T. unter manueller Auslese der Kristalle. Das geschieht in der Weise, daß man in stark verdünnter Lösung einen geringen Überschuß Pikrinsäure zugibt und nach Abtrennung des zuerst fallenden Pikrates (unverändertes Isochinolin) abwechselnd mit Kristallen des cis-, dann des trans-Dekahydroisochinolin-Pikrates animpft; man läßt jeweils solange kristallisieren, bis mit der Lupe das Auftreten der Kristalle des anderen Isomeren feststellbar ist; dann wird dekantiert und mit dem Pikrat des anderen Isomeren angeimpft. In mühsamer Arbeit erhält man so eine gute Anreicherung der Isomeren und kann die vereinigten Fraktionen durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol rein erhalten. Die Ausbeuten betragen nur 9.5-11.3 % an reinem cis-Dekahydro-isochinolin und 0.3 bis 12.2 % d.Th. an reiner Transverbindung; Witkop gibt keine Ausbeute an.

b) Partielle Dehydrierung mit Palladium-Mohr.

B. Witkop (13) führt für die Darstellung von reinem trans-Dekahydro-isochinolin das Verfahren der partiellen Dehydrie-

nung mit hochaktivem Palladium-Mohr (52) an. In einem derartigen Versuch werden bei der Destillation des hydrierten Basengemisches 65 % der Einwaage an unbekannten, höhersiedenden Stoffen gefunden; aus dem Rest werden nur 1.7 % d.Th. an reinem trans-Dekahydro-isochinolin-hydrochlorid erhalten. Witkop führt keine Ausbeute an.

IV. Die Reaktion des 1-Methyl-indazols mit Phenyllithium.

1. o-[N-Methylamino]-benzophenon-imin.

In Vorversuchen mit anschließender CO₂-Behandlung wurde das Fehlen saurer Produkte konstatiert. In den folgenden Versuchen wurde daher durch Hydrolyse aufgearbeitet.

1.32 g (10.0 mMol) 1-Methyl-indazol werden in 80 ccm absol. Äther gelöst und bei 0-5° unter den üblichen Vorsichtsmaßnahmen tropfenweise mit 19.3 ccm (22.0 mMol) ätherischer Phenyllithium-Lösung versetzt. Es tritt sofort Rotfärbung auf, während eine Niederschlagsbildung nicht zu beobachten ist. Unter ständigem Rühren erwärmt man langsam und kocht 30 Min. unter Rückfluß.

Man hydrolysiert und äthert nach Phasentrennung mehrfach aus. Die vereinigten Extrakte werden nach dem Trocknen (Natriumsulfat) und Abziehen des Äthers der fraktionierten Destillation unterworfen. Bei einer Badtemperatur von 80-140°/12 Torr erhält man ein gelbes, schnell erstarrendes Öl, welches Ausgangsmaterial darstellt; bei einer Badtemperatur von 107-155°/0.01 Torr gehen 1.31 g des gelben öligen Produkts über. Erneute Destillation bei 122-127°/0.01 Torr liefert 1.23 g (58.4 % d.Th.) ziemlich reines o-[N-Methylamino]-benzophenon-imin.

Die Verbindung ist in organischen Lösungsmitteln gut löslich und kann nicht kristallisiert erhalten werden. Beachtlich ist ihre thermische Stabilität; selbst stundenlanges Erhitzen auf 230-250° oder 4-stdg. Kochen in Nitrobenzol bewirkt keine Veränderung.

Für die Analyse wird eine über das Pikrat gereinigte Probe noch dreimal im Mikrokölbchen fraktioniert:

- (11) 3.374 mg Subst.: 9.947 mg CO₂, 2.085 mg H₂O
3.517 " " : 0.449 ccm N₂ bei 28°/723 Torr;
C₁₄H₁₄N₂ (210.27) Ber. C 79.96 H 6.71 N 13.32
Gef. C 80.26 H 6.91 N 13.77

In Benzollösung wird das dunkelrote Pikrat bei schneller Fällung zunächst als Öl, bei langsamer Fällung gleich in Form gut kristallisierter, feiner Nadeln vom Schmp. 157-163° in quantitativer Ausbeute erhalten. Nach Umlösen aus Benzol oder absol. Äthanol schmilzt das Pikrat bei 165-167°. Das Analysenpräparat wird 24 Stdn. über Schwefelsäure bei 12 Torr getrocknet:

- (5) 3.589 mg Pikrat: 7.241 mg CO₂, 1.234 mg H₂O
4.447 " " : 0.659 ccm N₂ bei 26°/724 Torr;
C₂₀H₁₇N₅O₇ (439.38) Ber. C 54.67 H 3.90 N 15.94
Gef. C 55.06 H 3.85 N 16.12

Der Konstitutionsbeweis der Verbindung wird durch die folgenden Reaktionen und mit Hilfe des IR-Spektrums (Diskussion S. 21) geführt.

2. Umsetzungen des o-[N-Methylaminol]-benzophenon-imins mit Pikrinsäure in feuchtem Äther oder Essigester.

Versucht man die Pikratdarstellung in der üblichen Weise mit 10-proz. ätherischer Pikrinsäure-Lösg., so erhält man bei schneller Fällung nur wenig (vgl. Tab.6: Nr.9), bei langsamer Fällung überhaupt kein Pikrat des o-[N-Methylaminol]-benzophenon-imins A (Tab.6: Nr.10 u. 11). Stattdessen werden neben Ammonpikrat C noch ein orangefarbenes (B) und ein gelbes Pikrat D gefunden; letzteres stellt die Hauptmenge dar. Geht der Pikratdarstellung keine Destillation des Rohproduktes voraus (Tab.6/Nr. 10 u. 11), so findet sich im Pikratgemisch auch noch das Pikrat des Ausgangsstoffes (E).

Die in Tab.6 eingehaltene Reihenfolge stellt zugleich diejenige dar, in welcher die Pikrate bei fraktionierter Fällung auskristallisieren. Aus den einzelnen Fraktionen werden nach mehrfachem, verlustreichem Umkristallisieren aus Äthanol die Rein-Pikrate erhalten.

Pikrat B: Ausbeute nach 6-stdg. Fällungsdauer 15-20 % der Gesamtpikratmenge, nach 18-stdg. Dauer 0 %. Bei 7-stdg. Kochen in Essigester tritt keine Veränderung ein, auch nicht nach erneuter Zugabe von einem Äquivalent Pikrinsäure. Durch Zersetzung dieses Pikrates mit verd. Ammoniak wird ein stroh-gelber Stoff vom Schmp. $84-86^{\circ}$ erhalten; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan (6-eckige Blättchen) oder Äther (gutausgebildete kleine Kristalle) steigt der Schmp. auf $86-86.5^{\circ}$.

(19) 3.510 mg Subst.: 10.546 mg CO_2 , 2.261 mg H_2O
3.618 " " : 0.368 ccm N_2 bei $24^{\circ}/730$ Torr;

Gef. C 32.64 H 7.21 N 11.23

Die Konstitution dieses Stoffes ist ungeklärt.

Pikrat C: Die Identität dieser Verbindung mit Ammonpikrat wird bewiesen durch Schmelzpunkts-Gleichheit, NH_3 -Entwicklung mit Säuren und durch Analyse:

(6) 3.729 mg Pikrat: 4.057 mg CO_2 , 0.848 mg H_2O
4.042 " " : 0.851 ccm N_2 bei $27^{\circ}/723$ Torr;

$\text{C}_6 \text{H}_6 \text{N}_4 \text{O}_7$ (246.14) Ber. C 29.21 H 2.45 N 22.76
Gef. C 29.69 H 2.54 N 22.79

Pikrat D: Kocht man reines o-[N-Methylamino]-benzophenon -imin-Pikrat (A) etwa 15 Min. in feuchtem Essigester, so wird es quantitativ verändert; beim Erkalten kristallisiert Ammonpikrat (C) aus (Ausbeute 80-85 % d.Th.). Führt man diese Prozedur bei gleichzeitiger Anwesenheit von mindestens einem Äquivalent Pikrinsäure durch, so kristallisiert ein gelbes Pikrat vom Schmp. $149-154^{\circ}$ mit. Bequemer ist es, die Pikrinsäure nach der Abtrennung von C zuzusetzen; das mit 80-85 % anfallende gelbe Pikrat erweist sich bei der Mischprobe identisch mit D.

Die Zersetzung des Pikrates D mit verd. Ammoniak liefert einen strohgelben Stoff vom Schmp. $69-71^{\circ}$; durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther/Petroläther steigt dieser auf $70-71^{\circ}$.

(18) 3.682 mg Subst.: 10.716 mg CO₂, 2.020 mg H₂O
4.462 " " : 0.271 ccm N₂ bei 25°/730 Torr
C₁₄H₁₃NO (211.26) Ber. C 79.60 H 6.20 N 6.63
Gef. C 79.42 H 6.14 N 6.68

Die Vermutung, daß dieser Stoff o-[N-Methylamino]-benzophenon darstellt, wird bestätigt durch die Analyse und die Mischprobe mit einem nach H. Staudinger und N. Kon (15) durch Methylierung von o-Amino-benzophenon mit Methyljodid erhaltenen Präparat vom Schmp. 69-70.5°; das Pikrat dieses Produktes schmilzt bei 153-155° und gibt mit D ebenfalls keine Depression.

3. 1-Methyl-3-phenyl-indazol.

3-Phenyl-indazol wird zu Vergleichszwecken nach K.v. Auwers (42) über 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol (S.46) mit 55 % d.Th., bezogen auf das Ausgangsprodukt, dargestellt.

Die Methylierung wird ebenfalls nach K.v. Auwers (42) mit Methyljodid Natrium und Alkohol vorgenommen und das Pikratgemisch durch fraktionierte Kristallisation getrennt; man bekommt neben dunkelrotem 1-Methyl-3-phenyl-indazol-pikrat 11 % d.Th. gelbes Pikrat der 2-Verbindung. Letzteres schmilzt roh bei 183-186°, nach Umlösen aus Äthanol bei 186° (lange gelbe Balken); der Rohschmp. der 1-Verbindung wird zu 91-97° gefunden und steigt beim Umlösen aus Benzol/Äther auf 96-97° (Lit. 91°).

Im Gegensatz zu den Literaturangaben läßt sich das dunkelrote Pikrat des 1-Methyl-3-phenyl-indazols ohne Veränderung aus Benzol umkristallisieren; selbst stundenlanges Kochen des Pikrates in Essigester bewirkt keine Umwandlung. Das Pikrat der 2-Verbindung zeigt sich ähnlich stabil.

V. Weitere Reaktionen in 3-Stellung des Indazols
bzw. der N-Alkyl-indazole.

1. 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3) durch Vilsmeier-Synthese.

27.0 g (200.0 mMol) N-Methyl-formanilid werden bei 0-5° Badtemperatur unter Rühren mit 30.6 g (200.0 mMol) frischdestilliertem POCl_3 versetzt und 1 Stde. gerührt. Dann läßt man bei gleicher Temperatur unter Rühren die Lösung von 26.4 g (200.0 mMol) 2-Methyl-indazol in 40 ccm Chlorbenzol langsam eintropfen und rührt noch 1/2 Stde. bei Zimmertemperatur und 1 Stde. bei 35°.

Zur Hydrolyse gießt man auf Eis, läßt 3 Stdn. stehen, puffert mit Natrium-acetat, zieht mit Äther mehrmals aus und trocknet den Extrakt mit Pottasche. Nach dem Abziehen des Äthers und des Chlorbenzols (bis 120°/70 Torr) wird fraktioniert destilliert. Das zwischen 80-121°/12 Torr siedende, gelbe, sich rasch grün verfärbende Öl besteht vornehmlich aus Ausgangsmaterial und wird erneut destilliert; die gegen Ende übergehende, geringe Aldehyd-Menge wird zur Hauptfraktion geschlagen. Diese siedet bei 121-148°/12 Torr und liefert ebenfalls ein gelbes, bald erstarrendes Öl. Dessen erneute Destillation führt nach Wegnahme von unverändertem 2-Methyl-indazol (Sdp. 120-131°/12 Torr) bei einem Siedeintervall von 131-145° bei 12 Torr zu relativ reinem, sofort erstarrendem Aldehyd. Durch Umkristallisieren aus Benzin erhält man 12.91 g (40.4 % d.Th.) an reinem 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3) vom Schmp. 75 bis 77°. Das Produkt erweist sich bei Ausführung der Mischprobe identisch mit dem auf S. 72 aus 2-Methyl-indazol-3-lithium erhaltenen.

2. Versuch zur Vilsmeier-Synthese des 1-Methyl-indazols.

Die Ausführung der Reaktion erfolgt wie oben mit je 30.0 mMol der Komponenten. Bei der Destillation des Reaktionsgemisches gewinnt man im Siedebereich 70-75°/0.01 Torr 3.56 g (90 % d. Einwaage) 1-Methyl-indazol (Schmp. 59-60°) zurück.

In der zwischen 75-114°/0.01 Torr übergehenden Fraktion kann mit Hilfe von Semicarbazid-Chlorhydrat keine Carbonylfunktion nachgewiesen werden. Mit Hilfe der Pikrate findet man neben wenig 1-Methyl-indazol nur das Pikrat von Monomethyl-anilin; Schmp. 141-144°.

3. Zur Reaktion von N-Alkyl-indazol mit Äthylen-oxyd und AlCl₃.

Man löst 3.00 g (14.4 mMol) 2-Benzyl-indazol in 15 ccm Methylenchlorid, versetzt mit 4.00 g (30.0 mMol) AlCl₃ und beschickt bei 0-5° Außentemperatur mit 0.7 g (15.0 mMol) Äthylen-oxyd in 15 ccm Methylenchlorid. Mit Stickstoff wird der entstehende Chlorwasserstoff abgeführt; nach H. Hopff (23) ist das erforderlich, da sonst die Ausbeuten stark sinken.

Das Reaktionsgemisch wird nach Stehen über Nacht hydrolysiert, wobei mit starker Natronlauge das entstandene Aluminiumhydroxyd in Lösung gebracht wird. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid und Trocknen des Extraktes mit Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abgezogen; der Rückstand besteht in der Hauptsache aus Ausgangsprodukt. Man reinigt durch Kristallisation und bekommt 75-80 % der Einwaage zurück (Beweis durch Mischprobe).

Die Reaktion wird auch mit 2.1 g (45.0 mMol) Äthylen-oxyd, sowie mit nur 2.00 g (15.0 mMol) AlCl₃ bei den Temperaturen -5°, 0-5° und 15-20° ohne Erfolg durchgeführt.

Die analogen Versuche mit 1-Benzyl-indazol sowie mit 1-Methyl-indazol und 2-Methyl-indazol verlaufen ebenfalls negativ.

4. Zur Reaktion von N-Methyl-indazol bzw. Indazol und Oxalester.

0.43 g (11.0 mMol) Kaliumschnitzel (unter Äther) werden in 100 ccm absol. tert.-Butanol aufgelöst und bei Zimmertemperatur mit 2.19 g (15.0 mMol) Oxalester versetzt. In das gelbe Reaktionsgemisch trägt man unter Rühren eine ätherische Lösung von jeweils 1.32 g (10.0 mMol) 1- bzw. 2-Methyl-indazol

ein, rührt 1/2 Stde. bei Zimmertemperatur und 3-4 Stdn. bei 100° weiter und hydrolysiert anschließend mit verd. Essigsäure. Die Ätherextrakte werden nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 vom Lösungsmittel befreit (zuletzt i.Vak.); dabei hinterbleiben 1.21 g bzw. 1.19 g an unverändertem Ausgangsmaterial (Beweis durch Mischprobe).

Bei der in gleicher Weise durchgeführten Umsetzung von 0.66 g (17.0 mMol) Kalium mit 3.21 g (22.0 mMol) Oxalester u. 1.78 g (15.0 mMol) Indazol werden 1.65 g Indazol unverändert zurückgewonnen.

VI. Chinolinverbindungen aus 2-Methyl-indazol und Maleinsäure-anhydrid.

1. Die Reaktion von 2-Methyl-indazol mit Maleinsäure-anhydrid in Eisessig.

1.32 g (10.0 mMol) 2-Methyl-indazol und 1.07 g (10.1 mMol) frischdestilliertes Maleinsäure-anhydrid werden in 7 ccm Eisessig gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

Aus der schwarzbraunen Lösung kristallisieren über Nacht bräunlichgefärbte Nadelchen, deren Menge durch teilweises Einengen der Lösung noch vermehrt werden kann: 0.64 g des Gemisches der Stoffe A + B vom Roh-Schmp. 212-235°. Durch Digerieren mit 2n-NaOH kann der größte Teil des Produktes (= Stoff B) vom unlöslichen Stoff A getrennt werden.

Aus der alkalisch gemachten Eisessig-Mutterlauge werden durch Destillation aus dem Mikrokölbchen bei einer Badtemperatur von 122-135°/12 Torr 0.30 g eines gelben Öls erhalten: C + D. Daraus lassen sich nach dem Animpfen mit 2-Methyl-indazol nach mehrtägigem Stehen 80 mg (6.1 % d. Einw.) an reinem Ausgangsprodukt zurückgewinnen (Beweis durch Mischprobe der Pikrate). Das restliche Öl wird erneut destilliert: 0.20 g Stoff C als farbloses Öl.

Konstitution von Stoff A.

Das in 2n-NaOH unlösliche Reaktionsprodukt A vom Schmp. 220 bis 234° ist schwerlöslich in den meisten Lösungsmitteln; es wird in abs. Dioxan zweimal mit Aktivkohle behandelt und dreimal aus Dioxan oder Dimethyl-formamid umkristallisiert: 30 mg farblose, feine Nadeln vom Schmp. 262.5-263° (1.4 % d.Th.). Nach 24-stdg. Trocknen bei 80° i. Hochvak. wird analysiert:

(28a) 3.087 mg Subst.: 0.373 ccm N₂ bei 22°/724 Torr

(38) 4.500 " " : 11.23 mg CO₂, 1.54 mg H₂O

C₁₂H₈N₂O₂ (212.20) Ber. C 67.92 H 3.80 N 13.20

Gef. C 68.10 H 3.83 N 13.32

Mol-Gew. nach Rast (Campher): 223.5

Das IR-Spektrum der Verbindung läßt auf ein Säure-imid schließen. Man findet eine scharfe Bande bei 5.70 μ und eine etwas breitere, noch intensivere bei 5.83-5.90 μ ; der CO-Bereich für die Gruppierung -CO-NH-CO-(cycl.) wird bei Randall (53) bzw. R. A. Abramovitch (21) zu 5.62-5.82 μ und 5.84-6.04 μ angeführt.

Stoff A läßt sich durch 1-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad mit 2n-NaOH verseifen. Aus der klaren, wässrig-alkalischen Lösung fällt nach Zutropfen von konz. Salzsäure ein farbloser Niederschlag in Form ganz feiner Nadeln; Schmp. (roh) 267-272°, Schmp. (Aceton/Äthanol) 271-275°. Bei der Ausführung der Mischprobe mit dem Verseifungsprodukt und Stoff B tritt keine Depression auf: durch Verseifung von A entsteht also B. Da B identisch ist mit Chinolin-carbonsäure-(3), wie weiter unten gezeigt wird, dürfte es sich bei A um N-Methyl-chinolin-2.3-dicarbonsäure-imid handeln.

S. 93 wird eine unabhängige Synthese beschrieben, deren Produkt sich in Mischprobe und IR mit Stoff A identisch erweist.

Konstitution des Stoffs B.

Das in 2n-NaOH leicht lösliche Reaktionsprodukt B kann durch Zutropfen von konz. Salzsäure in ziemlich reiner Form abge -

schieden werden: 0.59 g feine, schmutziggelbe Nadeln vom Schmp. 268-272°(Z) (Sintern 259°); mit verd. HCl oder Essigsäure tritt keine oder nur partielle Fällung ein.

B ist in Wasser schwer, in Alkohol, Aceton, Eisessig gut löslich. Durch Umkristallisieren aus Aceton/Methanol steigt der Schmp. der farblosen Nadelchen auf 277-278° (Sintern 267°)(Z). Zur Analyse wird eine Probe 4 Stdn. bei 80°/12 Torr getrocknet:

(40) 5.889 mg Subst.: 2.460 mg H₂O, 15.006 mg CO₂
6.082 " " : 2.510 " " , 15.516 " "
4.763 " " : 0.349 ccm N₂ bei 24°/722 Torr;
C₁₀H₇NO₂ (173.16) Ber. C 69.36 H 4.08 N 8.09
Gef. C 69.54 H 4.67 N 8.00
C 69.62 H 4.62 N 8.00

Die Mischprobe mit Chinolin-3-carbonsäure (Schmp. 276-278°), aus Acridinsäure durch Decarboxylierung gewonnen (25), beweist ebenso wie die IR-Absorption die Identität. Die Ausbeute an Stoff B beträgt also 0.59 g = 34.1 % d.Th..

In einem 20-mMol-Ansatz läßt sich die Ausbeute durch 5-stdg. Kochen unter Rückfluß auf 40.5 % d.Th. an umgefälltem bzw. auf 37.0 % d.Th. an kristallisiertem Produkt steigern (vgl. Tab.7, Nr.15).

Das Pikrat des Stoffs B kommt aus Methanol in gelben Spießen vom Schmp. 214-217° (Sintern 209°); Lit.Schmp. (44) 216-218°.

Konstitution von Stoff C.

Schon der Geruch legt nahe, daß es sich bei dem farblosen Öl um Chinolin handelt. Das gelbe, schwerlösliche Pikrat vom Roh-Schmp. 197-201°, welches nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 200-201° (Sintern 197°) schmilzt, gibt im Gemisch mit Chinolin-pikrat vom Schmp. 200-201° keine Depression. Ausbeute: 0.20 g (15.5 % d.Th.) an Chinolin.

Variation der Reaktionsbedingungen.

Die in einer Reihe weiterer Versuche erzielten Ergebnisse sind in Tab.7 (S.25) zusammengefaßt. Die Aufarbeitung und Trennung

der Produkte A und B erfolgt in Versuch Nr. 9-11 durch Abscheidung aus dem Reaktionsmedium und Kristallisation aus Dioxan, in Nr. 12-15 durch Säure-Base-Umfällung. In Nr. 9 und 10 wird B nicht gefunden, in Nr. 12, 13 und 15 tritt kein A mehr auf. Nr. 7 ist für die Darstellung von Stoff B ausgearbeitet.

2. Die Reaktion von 2-Methyl-indazol mit Maleinsäure-anhydrid in Oxalester bzw. Xylol.

Bei Verwendung von Oxalester statt Eisessig kommt es unter vergleichbaren Bedingungen ebenfalls zur Bildung von A (1.9 % d.Th.), während B nicht gefunden wird (Tab.7, S.25). Dagegen ist in Xylol als Lösungsmittel bei ähnlichen Reaktionszeiten kein Umsatz zu verzeichnen; selbst nach 20-stdg. Erhitzen auf 160-180° (Badtemp.) werden noch 90 % d. Einw. an 2-Methyl-indazol zurückgewonnen, während weder die Bildung von A noch die von B erkennbar ist (Tab.7, Nr. 16 u. 17).

3. Die Reaktion von 2-Methyl-indazol mit Maleinsäure-anhydrid ohne Lösungsmittel.

2-Methyl-indazol wird mit der äquivalenten oder doppelten Menge an frischdestilliertem Maleinsäure-anhydrid bei verschiedenen Temperaturen zwischen 100-180° umgesetzt (Tab.7 S.25). Bei einer Badtemp. von 135° setzt eine schwache, bei 150-153° eine lebhafte Reaktion des zunächst gelben Gemisches ein, welche unter Entwicklung von CO₂ und schneller Schwärzung und Verharzung abläuft; bei 100° findet unter vergleichbaren Bedingungen noch keine merkliche Reaktion statt. Stoff A wird entweder aus einer Lösung des Produktes in Dioxan abgeschieden oder durch Auskochen mit Aceton als Rückstand erhalten und durch mehrmaliges Kristallisieren aus Dioxan gereinigt. Die Dioxan- bzw. Aceton-Lösung wird eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und einer Säure-Base-Trennung unterzogen; dabei gewinnt man unverändertes Ausgangsprodukt zurück und findet in den sauren Anteilen Stoff B (Tab.7, Nr. 6, 7, 8).

Eine andre Möglichkeit der Aufarbeitung besteht darin, die Ausgangskomponenten durch Destillation i. Hochvak. zu entfernen und den Rückstand durch Heißextraktion mit trockenem Benzol zu behandeln (Tab.7, Nr. 3, 4, 5).

Die Identität der hier gefundenen Stoffe mit den Produkten A und B aus der gleichen Umsetzung in Eisessig wird durch die Mischprobe bewiesen.

4. 2-Methyl-indazol + Acetylen-dicarbonester.

1.32 g (10.0 mMol) 2-Methyl-indazol und 1.70 g (10.0 mMol) Acetylen-dicarbonester (Sdp. 125-133°/30 Torr) werden im Mikrokölbchen 2.5 Stdn. auf eine Badtemperatur von 260-270° erhitzt; das anfangs schwachgelbe Gemisch nimmt dabei eine grünliche Farbe an. Bei der anschließenden Destillation sieden die Ausgangskomponenten zwischen 125-138°/12 Torr unter Hinterlassung von wenig braunen Schmieren (8 % d. Einw.) ab. Aus dem Rückstand kann kein kristallisierter Stoff erhalten werden. Das Destillat wird zurückgegossen und weitere 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (Badtemp. 260-270°). Erneute Destillation liefert 1.70 g an Ausgangsprodukt und einen schmierigen, nicht kristallisierbaren Rückstand; letzterer erstarrt harzig.

In weiteren gleichen Ansätzen wird diese Reaktion bei 100° (6.5 Stdn.), 140-160° (3 Stdn.) und 185-195° (6 Stdn.) untersucht. Nur in letzterem Falle tritt ein Verlust an Ausgangsmaterial (5 % d. Einw.) auf, welcher auf Kosten der beobachteten braunen Schmieren geht.

5. 1-Methyl-indazol + Maleinsäure-anhydrid.

1.32 g (10.0 mMol) 1-Methyl-indazol und 0.98 g (10.0 mMol) Maleinsäure-anhydrid werden 4 Stdn. auf 140-145° erhitzt; dabei tritt Schwärzung ein.

Das flssigbleibende Gemisch wird nach Zugabe von 25 ccm Methylenchlorid 4-mal mit 2n-HCl ausgeschüttelt. Aus den Salzsäure-Extrakten können 1.23 g (94 % d. Einw.) an 1-Methyl-indazol zurückgewonnen werden.

Bei Ausführung desselben Versuches unter 2-stdg. Erhitzen auf 170-190° und 1-stdg. Erhitzen auf 235° können aus dem schwarzen, teerigen Reaktionsprodukt 1.05 g (80 % d.Einw.) 1-Methyl-indazol herausdestilliert werden.

6. Darstellung von N-Methyl-chinolin-2.3-dicarbonsäure-imid.

Chinolin-2.3-dicarbonsäure-anhydrid wird nach L. Hozer (25) aus o-Amino-benzaldehyd und Oxal-essigester hergestellt; die Umsetzung des Anhydrids mit Methylamin erfolgt in benzolischer Lösung durch 5-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad. Das Reaktionsprodukt wird nach dem Abziehen des Benzols 2-3 Stdn. auf 160° erhitzt und dann durch kurzes Schütteln mit 2n-NaOH von noch vorhandenen sauren Bestandteilen befreit. Schließlich kristallisiert man das Produkt aus Dioxan um: feine, farblose Nadeln vom Schmp. 262-3°.

VII. Die Umwandlung des Indazols in Tricyclo-chinazolin.

A) Darstellung von Tricyclo-chinazolin aus Indazol.

1. Tricyclo-chinazolin aus Indazol und Gattermann-Kupfer.

(Mit Verbesserung der von P. Jacobson und L. Huber (27) gegebenen Pyrolysevorschrift):

2.36 g (20.0 mMol) Indazol werden mit der gleichen Gewichtsmenge trockenen Gattermann-Kupfers (28) vermischt und in einem Reagensglas im Metallbad schnell auf 280-290° erhitzt. Dabei gerät Indazol zum Sieden. Das zunächst an der mit einem feuchten Lappen etwas gekühlten Glaswand erstarrende, z.T. etwas hochsublimierende Indazol wird von Zeit zu Zeit mit einem Glasstab in die Reaktionszone zurückgestoßen. Bei rund 230° setzt die unter Ammoniak-Entwicklung ablaufende Reaktion ein und verläuft bei der angegebenen Reaktionstemperatur ziemlich schnell und ruhig; nach spätestens 1.5 Stdn. ist sie beendet. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich dabei schwarzbraun und wird immer zäher; beim Erkalten er-

starzt es steinhart. Auf der Oberfläche der Masse erscheint nicht selten ein geringer, gelber Anflug.

Das erkaltete Rohprodukt wird samt Glas zerschlagen, fein pulverisiert und aus einem Heiextraktor mit Trichloräthylen extrahiert. Der zitronengelbe Stoff fällt in Form feiner verfilzter Nädelchen vom Schmp. 307-310° an und ist für die meisten Zwecke bereits rein genug. Durch erneute Hülsenextraktion mit Trichloräthylen wird ganz reines Tricyclochinazolin gewonnen: 1.45-1.53 g (67.9-71.5 % d.Th.) mit dem Schmp. 310-311°.

Zur Analyse wird eine Probe des schwer löslichen Stoffes aus Pyridin oder Dimethyl-formamid umkristallisiert; der Schmp.  ndert sich nicht mehr. Die Trocknung erfolgt bei 90-111°

i. Hochvak. (17 Stdn.):

(15) 4.061 mg Subst.: 11.741 mg CO₂, 1.414 mg H₂O
3.999 " " : 0.630 ccm N₂ bei 22°/726 Torr;

C ₂₁ H ₁₂ N ₄ (320.34)	Ber. C 78.73	H 3.78	N 17.49
	Gef. C 78.89	H 3.89	N 17.41

Wird mit der Darstellung des Produktes eine quantitative Ammoniak-Bestimmung gekoppelt, so setzt man einen doppelt durchbohrten Gummistopfen auf das Reagensglas und treibt das entstehende Ammoniak durch einen langsamen Stickstoffstrom in eine Vorlage mit 100.00 ccm n/10-HCl. Durch Rücktitration mit n/10-NaOH wird ein Verbrauch von 95.91 ccm n/10-HCl ermittelt; das entspricht einer Ammoniakmenge von 9.59 mMol = 71.9 % d.Th., wenn man das Freiwerden von zwei Mol Ammoniak aus 3 Mol Indazol zugrunde legt.

Größere Ansätze (5-10 g Indazol) erfordern längere Reaktionszeiten (2-3 Stdn.); das bedingt schnelle Ausbeuteverschlechterung. Bei langsamem Aufheizen auf 280-290° werden Ausbeuten von 44-46 % d.Th. erzielt.

2. Tricyclochinazolin aus Indazol und CuCl.

1.00 g (8.4 mMol) Indazol werden mit der gleichen Gewichtsmenge CuCl auf dem Metallbad erhitzt. Bei rund 200° wird die ganze Masse schnell zäh und schwarz. Unterbricht man die Re-

aktion bei dieser Temperatur, so findet man nur sehr wenig Tricyclo-chinazolin; auch durch 1-2-stdg. Reaktionszeit bei 200° kann keine bessere Ausbeute erzielt werden. Heizt man dagegen 1.5 Stdn. auf 270-300°, so lassen sich 0.545 g (60,0 % d.Th.) an reinem Tricyclo-chinazolin vom Schmp. 310-311° gewinnen.

3. Pyrolyse von Indazol mit CuSO₄.

Durch Erhitzen von Indazol mit gleichen Gewichtsmengen CuSO₄ auf 280-300° wird bereits nach 15-20 Min. vollständige Zerstörung desselben bewirkt; in der schwarzen, teerigen Masse kann kein Tricyclo-chinazolin festgestellt werden. Bei tieferen Temperaturen tritt keine Veränderung des Indazols ein.

4. Darstellung von Tricyclo-chinazolin aus Indazol und katalytischen Mengen Natrium-amid.

Mit molekularen Mengen Natrium-amid tritt eine Veränderung des Indazols auf, ohne daß die Bildung von Tricyclo-chinazolin nachweisbar wäre; erst bei Anwendung sehr viel kleinerer Mengen NaNH₂ kann Tricyclo-chinazolin erzeugt werden.

1.18 g (10.0 mMol) Indazol und 0.15 g (3.85 mMol) NaNH₂ werden in einem Reagensglas (mit aufgesetztem Natronkalk-Rohr) 55 Min. auf 290-330° erhitzt. Das zähe, dunkelgefärbte Reaktionsprodukt wird mit 90-proz. wässrigem Aceton hydrolysiert und von schwarzen Schmierern befreit. Die Reinigung des unlöslichen Rückstandes erfolgt durch Heißeextraktion mit Trichlor-äthylen. Das sehr reine, gelbgefärbte Produkt vom Schmp. 310-311° wird durch Mischprobe als Tricyclo-chinazolin identifiziert; 0.67 g (62.8 % d.Th.; vgl. Tab.8 S.39).

B) Pyrolyse von Indazolderivaten.

1. N-substituierte Indazolderivate und Gattermann-Kupfer.

1- und 2-Methyl- sowie 1- und 2-Benzyl-indazol werden in 5-mMol-Ansätzen mit jeweils gleichen Gewichtsmengen Gattermann-

Kupfer auf Temperaturen zwischen 230-300° (Metallbad) erhitzt. In allen Fällen tritt starke Verkohlung und Verharzung auf; die Bildung von Tricyclo-chinazolin ist in keinem Falle feststellbar.

2. Mischpyrolyse von Indazol und 2-Methyl-indazol mit Gattermann-Kupfer.

0.59 g (5.0 mMol) Indazol, 1.32 g (10.0 mMol) 2-Methyl-indazol und 1.9 g Gattermann-Kupfer werden vermischt, im Verlauf von 50 Min. auf 280° geheizt und 2 Stdn. zwischen 280-290° gehalten. Die evtl. entstehenden Gase werden im Stickstoffstrom abgeführt und in eine Lösung von 2.29 g (10.0 mMol) Pikrinsäure in 15 ccm Methanol + 5 ccm Wasser aufgefangen. Das schwarze Reaktionsprodukt wird mit wässrigem Aceton gut digeriert; nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man durch Destillation im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemp. von 135-140° 0.94 g (74 % d.Th.) an 2-Methyl-indazol zurück. Als Destillationsrückstand verbleiben 0.3 g schwarzes Harz. Aus dem in Aceton unlöslichen Rückstand werden durch Heißeextraktion mit Trichlor-äthylen 0.07 g Tricyclo-chinazolin vom Schmp. 304-309° gewonnen (13.5 % d.Th. bezogen auf Indazol). Die Mutterlauge enthält reichlich schwarze Schmierer. Aus der Pikrinsäure-Lösg. wird beim Einengen stets nur Pikrinsäure vom Schmp. 120-1° zurückerhalten; erst die letzten Anteile erscheinen verunreinigt. Eine Aussage über das Vorhandensein von Ammonpikrat bzw. Methyl-ammoniumpikrat kann nicht gemacht werden. Es ist wahrscheinlich, daß sich 2-Methyl-indazol nicht an der Reaktion beteiligt.

3. Umwandlung von 4.5-Benz-indazol in 3.4-8.9-13.14-Tribenzo-tricyclo-chinazolin.

a) 4.5-Benz-indazol und Gattermann-Kupfer bei 325°.

0.50 g (3.0 mMol) 4.5-Benz-indazol (1) und 0.5 g Gattermann-Kupfer werden im Reagensglas 1.5 Stdn. auf 325° erhitzt. Die Masse wird schnell schwarz und immer zäher; beim Erkalten

erstarrt sie und sieht verkohlt aus. Man pulverisiert fein und unterwirft das schwarze Pulver der Heißextraktion mit Tri-chlor-Äthylen. Die rotbraune Lösung liefert beim Einengen ein schwarzbraun gefärbtes, in allen Lösungsmitteln schwer lösliches Pulver; Roh-Schmp. 348-367°. Dieses kann aus viel Dimethyl-formamid umkristallisiert werden zu einem dunkelroten lockeren Pulver, welches bei 370-372° schmilzt; Ausbeute 15 mg (3.2 % d.Th.). Ausgangsprodukt wird nicht gefunden. Das Produkt wird 16 Stdn. bei 110°/12 Torr getrocknet und analysiert:

(42a) 5.190 mg Subst.: 15.757 mg CO₂, 1.940 mg H₂O
3.558 " " : 0.406 ccm N₂ bei 26°/725 Torr

C ₃₃ H ₁₈ N ₄ (470.51)	Ber. C 84.24	H 3.85	N 11.91
	Gef. C 82.85	H 4.18	N 12.43

IR- und UV-Spektrum der Verbindung (vgl. S.36) im Vergleich mit den Spektren von Tricyclo-chinazolin dienen als Struktur-beweis.

b) 4.5-Benz-indazol und Natrium-amid bei 285-350°.

0.70 g (4.2 mMol) 4.5-Benz-indazol und 25 mg (0.65 mMol) Natrium-amid werden im Reagensglas 2.5 Stdn. von 170-350° erhitzt. Die schwarzbraune Reaktionsmasse wird über Nacht mit 7 ccm Aceton + 1 ccm Wasser stehen gelassen. Der schwarze Rückstand wird wie oben gereinigt: 60 mg (9.2 % d.Th.) vom Schmp. 370-372°, identisch mit dem in a) erhaltenen Produkt (Mischprobe).

4. Erhitzen von 2-Methyl-indazol mit Natrium-amid.

1.32 g (10.0 mMol) 2-Methyl-indazol werden mit 0.15 g (3.9 mMol) Natrium-amid 4.5 Stdn. auf 230-310° erhitzt. Das schwarze Reaktionsprodukt wird mit wässrigem Aceton versetzt; es hinterbleibt kein Tricyclo-chinazolin.

C) Strukturaufklärung der Jacobson-Verbindung.

1. Zinkstaub-Destillation.

Die Reaktion wird in Anlehnung an die von H. Schmid, A. Eb-nöther und P. Karrer (54) beschriebene Methode unter Einsatz der 40-fachen Mengen durchgeführt; Reaktionstemperatur und Reaktionszeit werden schließlich noch erhöht, da bei 370° und 20 Min. Dauer noch keine Reaktion feststellbar ist.

1.12 g (3.5 mMol) Tricyclo-chinazolin werden mit 35 g analysenreinem Zinkstaub "Merck" innig verrieben und in einem Supremaxrohr hinter eine Schicht von 7 g Zinkstaub gefüllt. Den Abschluß der Füllung bildet eine Schicht von 5 g Zinkstaub. Unter Durchleiten eines langsamen Wasserstoffstromes (30-40 Blasen/Min.) wird mittels eines elektrischen Ofens 25 Min. auf 370° geheizt. Anschließend läßt man die Temperatur auf 450° (20 Min.) und schließlich auf 510° steigen. Erst unter diesen Bedingungen schmilzt bzw. sublimiert aus dem schmelzenden Zink ein gelber Stoff, welcher durch Probe-nahme aus den verschiedenen Reaktionszonen bei Ausführung der Mischprobe als unverändertes Ausgangsprodukt erkannt wird. Die U-förmige, auf -78° gekühlte Falle bleibt leer. Durch Auskochen der Reaktionszone mit Trichlor-äthylen wird weiteres Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

2. Ätzkali-Schmelze.

1.12 g (3.5 mMol) Tricyclo-chinazolin werden mit feinpulverisiertem Ätzkali innig verrieben und im Nickeltiegel erhitzt. Da sich das Ausgangsprodukt beim Schmelzen von KOH auf der Oberfläche desselben ansammelt, ohne auch nur benetzt zu werden, wird unter Rühren, schließlich bei weiterer Temperatursteigerung, eine Reaktion zu erzielen versucht; dabei sublimiert jedoch unverändertes Ausgangsprodukt nahezu restlos ab. Beim Ausnehmen der dunkelorange gefärbten Schmelze in Wasser bleibt weiteres Ausgangsmaterial ungelöst. Sublimat und hier unlöslicher Stoff schmelzen bei 309-311° und zeigen bei der Mischprobe keine Depression.

3. Einwirkung von 50-proz. Kalilauge.

1.60 g (5.0 mMol) an Ausgangsprodukt werden in einer Lösung von 10 g Ätzkali in 10 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser 17 Stdn. im Bombenrohr auf 155-185° erhitzt. Nach dem Öffnen des stark angeätzten Rohres wird die gallertartige Masse mit Wasser, dann mit verd. Salzsäure versetzt; aus dem unlöslichen, schwach gelblichen Produkt wird durch Hülsenextraktion mit Trichloräthylen von sehr viel Kieselsäure abgetrennt: 1.43 g (90 % d. Einw.) Ausgangsmaterial vom Schmp. 309-311°, ohne Depression bei der Mischprobe.

4. Erhitzen mit Acetanhydrid bei 290° im Bombenrohr.

0.96 g (3.0 mMol) Tricyclo-chinazolin werden mit 15 ccm Acetanhydrid 18 Stdn. im Rohr auf 225-290° erhitzt; dabei tritt geringe Schwärzung auf. Das Produkt wird abgenutscht, mit Aceton gewaschen und durch Heißeextraktion mit Trichloräthylen gereinigt: 0.96 g (100 % d. Einw.) an reinem Ausgangsprodukt vom Schmp. 310-311°, ohne Depression bei der Mischprobe.

5. Einwirkung von Pyridin-hydrobromid-dibromid.

0.160 g (0.5 mMol) Tricyclo-chinazolin werden in 80 ccm Eisessig zum Teil gelöst, zum Teil suspendiert, und auf dem Wasserbad mit einer Lösung von 0.170 g (0.55 mMol) Pyridinperbromid in heißem Eisessig versetzt; es wird noch 1.5 Stdn. weitererhitzt.

Beim Erkalten kristallisieren 0.311 g Ausgangsmaterial aus. Bei Ausführung derselben Reaktion in Pyridin als Lösungsmittel werden 0.135 g (85 % d. Einw.) Tricyclo-chinazolin wiedergewonnen.

6. Tricyclo-chinazolin und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

0.50 g Tricyclo-chinazolin werden mit 7 ccm Wasser übergossen und mit einem Überschuß einer alkalischen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -Lösung. 6 Stdn. auf 40-50° gehalten. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ wird einige Male nach-

gegeben. Es tritt keine Veränderung des Ausgangsproduktes ein; 0.50 g an reinem Tricyclo-chinazolin werden zurückgewonnen.

7. Tricyclo-chinazolin und SO_2 bzw. $\text{Fe}(\text{OH})_2$.

Je 0.50 g Tricyclo-chinazolin werden in 30 ccm mit SO_2 gesättigtem Eisessig bzw. in 30 ccm alkalischer Ferrosulfatlösg. einen Tag stehen gelassen.

In keinem Fall wird das Ausgangsmaterial angegriffen; man gewinnt 0.50 bzw. 0.47 g (94 % d.Einw.) reines Tricyclo-chinazolin zurück.

8. Reaktion mit Phenyllithium.

0.96 g (3.0 mmol) Tricyclo-chinazolin werden mit 30 ccm abs. Äther übergossen und nach Zusatz von 10.5 ccm (9.5 mmol) Phenyllithium-Lösg. unter gelgentlichem Umschütteln einen Tag unter Stickstoff stehen gelassen. Das in Äther vollständig unlösliche Ausgangsprodukt geht hierbei fast ganz in Lösung.

Schließlich wird in bekannter Weise mit Trockeneis carboxyliert und mit Wasser hydrolysiert. Die alkalische Lösung wird von geringen Ausscheidungen abfiltriert, die Ätherphase nochmals mit 2n-NaOH ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der wässrig-alkalischen Phase mit 2n-HCl fällt ein gelber Stoff, welcher nach erneuter Säure-Base-Umfällung einen Schmp. von 218-241° (Z) hat. Das Produkt wird aus Trichlor-äthylen und Äthanol umkristallisiert: Feine, gelbe Nadeln vom Schmp. 258-9° (Z). Eine Probe wird 24 Stdn. bei 80-100°/12 Torr getrocknet und analysiert:

(37a) 6.664 mg Subst.: 2.640 mg H_2O , 17.522 mg CO_2
3.117 " " : 0.304 ccm N_2 bei 24°/723 Torr

	Gef. C 71.75	H 4.43	N 10.69
$\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (364.35)	Ber. C 72.6	H 3.3	N 15.4
$\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$ (452.37)	Ber. C 63.8	H 2.66	N 12.4

(Ber. für die Anlagerung von 1 bzw. 3 CO_2).

9. Erhitzen in Schwefelsäure.

- a) 0.340 g (1.00 mMol) Tricyclo-chinazolin werden in ca. 65-proz. Schwefelsäure 2 Tage auf 100° erhitzt. Nach dem Eingießen in Wasser werden 0.334 g (98.3 % d.Einw.) an unverändertem Ausgangsstoff zurückgewonnen. Bei 3-tägigem Erhitzen desselben Ansatzes auf 160° beträgt die Rückwaage 0.321 g (94.4 % d.Einw.).
- b) Jeweils 0.210 g (0.66 mMol) an Tricyclo-chinazolin werden in 7-8 ccm konz. Schwefelsäure gelöst (keine Halochromie) und 5 Stdn. auf 100° bzw. 2 Stdn. auf 275° bzw. 10 Min. bis zum Auftreten von SO₃-Dämpfen erhitzt. Anschließend wird in Wasser gegossen. Das ausfallende Produkt stellt in allen Fällen unverändertes Ausgangsmaterial dar (Mischprobe); die zurückgewonnenen Mengen schwanken zwischen 0.183 und 0.198 g.

10. Druckhydrierung mit Wasserstoff/Raney-Nickel in Cyclohexan.

4.00 g (12.5 mMol) Tricyclo-chinazolin und ca. 4 g wasser-freies Raney-Nickel werden in einem 500-ccm-Schüttelauto - klaven mit 250 ccm spektralreinem Cyclohexan übergossen und 7 Stdn. bei 165-187°/160-170 atü hydriert. Beim Öffnen des Autoklaven tritt deutlicher Ammoniakgeruch auf. Aus der dunkelroten Lösung kristallisiert beim Erkalten ein leuchtend orangeroter Stoff in feinen Nadelchen. Durch Heißeextraktion mit Cyclohexan wird dieses Produkt vom Nickel getrennt; 2.21 g an orangeroten, watteähnlichen Nadelchen mit Schmp. 240-253°. Der Misch-Schmp. mit dem Ausgangsstoff (Schmp. 310-311°) liegt bei 277-289°. Der Vergleich der IR-Spektren spricht ebenfalls für das Vorliegen von Ausgangsmaterial im erhaltenen Produkt. Reinigungsversuche durch Kristallisation verlaufen ergebnislos. Durch chromatographische Trennung von je 5 mg an saurem, basischem und neutralem Al₂O₃ (in Cyclohexan) wird eine geringe Trennung erzielt. Die gelbe Zone liefert reines Ausgangsprodukt vom Schmp. 309-310° (Mischprobe) und stellt die Hauptmenge dar;

aus der schmutzigbraunen, breiten Zone gewinnt man durch Eluieren mit Methanol wenig braune Schmieren.

Das ursprüngliche Filtrat wird durch fraktionierte Destillation über eine 30-cm-Kolonne vom Solvens befreit. Aus dem öligen Destillationsrückstand gewinnt man neben 0.29 g schmutzigbrauner Nadeln nach mehrmaliger Destillation aus dem Mikrokölbchen 0.24 g an reinem Hexahydro-benzylalkohol (4.1 % d.Th.). Der Identitätsbeweis wird wie in Nr.11 IR-spektroskopisch erbracht.

11. Druckhydrierung mit Wasserstoff/Raney-Nickel in Eisessig.

3.36 g (10.5 mmol) Tricyclo-chinazolin, 3-4 gnahezu wasser - freies Raney-Nickel und 250 ccm Eisessig werden im 0.5-l-Schüttelautoklaven 7 Stdn. auf 215-235° geheizt; dabei steigt der Druck von 100 auf 150 at.

Nach dem Öffnen des Autoklaven wird vom grauen Nickel bzw. Nickelsalz abfiltriert; der Niederschlag enthält kein Ausgangsprodukt. Das schwachgelbe Filtrat wird bei 12 Torr von der Hauptmenge des Eisessigs befreit, Es zeigt sich aber, daß ein Teil der Produkte mit dem Eisessig abdestilliert, so daß dieser neutralisiert und aufgearbeitet werden muß. Nach Zugabe eines NaOH-Überschusses wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt; die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterläßt 0.18 g eines esterartig riechenden Öls. Dieses wird mit dem ähnlich riechenden, braunen Öl, welches nach dem Abdestillieren des Eisessigs zurückbleibt, vereinigt, mit verdünntem Ammoniak übersättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der wässrig-ammoniakalischen Phase können keine sauren Bestandteile gewonnen werden. Die ätherische Lösung wird 5-mal mit 2n-HCl ausgeschüttelt und enthält nur noch die Neutralstoffe A. Die in der salzsauren Lösung sich befindenden basischen Anteile B werden mit Sodalösung abgeschieden und wiederum mit Äther ausgeschüttelt.

Neutralstoffe A: Nach dem Abziehen des mit Natriumsulfat getrockneten Äthers hinterbleiben 1.33 g schwachgelbes, stark esterartig riechendes Öl; durch mehrmalige Destillation aus dem Mikrokölbchen gelingt eine weitgehende Trennung in zwei Komponenten A₁ und A₂.

A₁ wird bei einer Badtemperatur von 85-100°/12 Torr gewonnen; 0.85 g farbloses, esterartig riechendes Öl. Es siedet bei erneuter Destillation nach der Wegnahme von drei Tropfen Vorlauf bei einer Badtemperatur von 74-77°/12 Torr (0.75 g). Durch Steigerung der Badtemperatur auf 115-210°/12 Torr gewinnt man 0.39 g A₂ in Form eines gelben Öls. Erneute Destillation aus dem Mikrokölbchen liefert nach Wegnahme des Vorlaufs (90-137°(Badtemp.)/12 Torr) 0.29 g an schwachgelbem, noch nach A₁ riechendem Öl (140-165°(Badtemp.)/12 Torr; durch eine dritte Destillation lassen sich zwischen 145-155°/12 Torr 0.25 g des schwachgelben, nicht mehr nach A₁ riechenden Stoffes A₂ erhalten.

Basen B: Das nach dem Abziehen des getrockneten Äthers zurückbleibende, dunkelgelbe Öl siedet aus dem Mikrokölbchen bei einer Badtemperatur von 145-167°/12 Torr fast restlos ab; 0.34 g eines schwachgelben Öls. Der Vergleich der IR-Spektren zeigt eindeutig, daß B identisch mit A₂ ist; die Gesamtmenge an A₂ beträgt demnach 0.59 g.

Konstitution von A₁.

Das zwischen 74-77°/12 Torr absiedende A₁ enthält keinen Stickstoff. Das IR-Spektrum (Film) läßt auf einen aliphatischen Ester schließen; Scharfe Bande bei 3.46 μ (aliphatische C-H-Schwingung) und 5.77 μ (C=O von Estern). Bei der Verseifung mit 2n-NaOH durch 5-stdg. Rückflußkochen verschwindet der Estergeruch und ein milderer, campherähnlicher Geruch der alkoholischen Komponente tritt auf. Durch Ausschütteln mit Äther wird die alkoholische Komponente gewonnen und durch zweimalige Destillation aus dem Mikrokölbchen gereinigt: Farbloses Öl, bei einer Badtemp. von 89-91°/12 Torr siedend. Zur Gewinnung der Säurekomponente wird die alkalische Phase mit Schwefelsäure angesäuert und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abziehen des mit Natriumsulfat getrockneten Äthers hinterbleiben einige Tropfen Essigsäure (Geruch). Die alkoholische Komponente wird als Hexahydro-benzylalkohol (Cyclohexyl-carbinol) erkannt: n_D^{25} 1.4628, Lit. (71) 1.4640. Das IR-Spektrum ist identisch mit dem Spektrum eines aus

Cyclohexyl-MgBr und Formaldehyd dargestellten Präparates (31); bei Ausführung der Mischprobe der p-Nitro-benzoate der beiden Präparate (Schmp. 67-67.5°) tritt keine Depression ein.

Die Analyse von A₁ weist auf Cyclohexyl-carbiny-l-acetat:

(35) 5.067 mg Ester: 12.90 mg CO₂, 4.75 mg H₂O

C₉H₁₆O₂ (156.22) Ber. C 69.19 H 10.32

Gef. C 69.48 H 10.49

Mit 0.99 g beträgt die Ausbeute an A₁ 20.1 % d.Th., berechnet für die Entstehung von 3 Mol Ester aus 1 Mol Ausgangsprodukt.

Konstitution von A₂.

Das IR-Spektrum (Film) der stickstoffhaltigen Verbindung weist auf das Vorliegen eines Säure-amids hin: Scharfe, stark ausgeprägte Banden bei 3.09 μ (N-H-Valenzschwingung), 3.47 μ (aliph. C-H-Valenzschwingung), und 6.05-6.20 μ (C=O-Valenzschwingung von Säure-amiden). Ein Vergleich mit dem sehr ähnlichen IR-Spektrum von Cyclohexyl-acetamid bestärkt diese Annahme.

Das Analysenergebnis läßt die Formel von Hexahydro-acet-o-toluidid für A₂ zu:

(34a) 4.624 mg Subst.: 11.74 mg CO₂, 4.55 mg H₂O

4.373 " " : 0.354 ccm N₂ bei 29°/734 Torr;

C₉H₁₇NO (155.23) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02

Gef. C 69.29 H 11.01 N 8.86

Der Beweis für die angenommene Konstitution läßt sich führen durch Vergleich des IR-Spektrums von A₂ mit dem Spektrum eines aus Acet-o-toluidid durch Hydrierung mit Raney-Nickel in Eisessig hergestellten Präparates; es wird völlige Übereinstimmung gefunden.

Die Gesamtausbeute an Hexahydro-acet-o-toluidid beträgt also 0.59 g (12.1 % d.Th.), berechnet für die Entstehung von 3 Mol der Verbindung aus 1 Mol Ausgangsprodukt.

12. Hydrolyse mit konz. Salzsäure im Bombenrohr.

4-stdg. Rückflußkochen der Jacobson-Verbindung mit konz. Salzsäure in Alkohol (1:1) gibt 97 % Ausgangsmaterial zurück.

1.12 g (3.5 mMol) Jacobsonkörper werden im Bombenrohr mit 15 ccm konz. Salzsäure 12 Stdn. auf 195-205° erhitzt. Hierbei scheint ein Teil des Ausgangsproduktes in Lösung zu gehen. Beim weiteren 10-stdg. Erhitzen auf 220-235° wird eine klare, dunkelgelbe Lösung erhalten.

Beim Öffnen des Rohres ist Druck wahrnehmbar. Beim gelinden Erwärmen des Rohrinhaltes entweicht neben Chlorwasserstoffgas etwas CO₂, wie durch Trübung von Barytwasser qualitativ nachgewiesen. Die konz.-salzsaure Lösung wird mit Wasser verdünnt, mit Soda neutralisiert und mit überschüssiger NaOH versetzt; dabei zeigt sich leichte Trübung (Emulsion) und schwacher Geruch nach Ammoniak. Unverändertes Ausgangsmaterial liegt nicht mehr vor. Durch Ausäthern gewinnt man ein schwach gelbgefärbtes aromatisches Amin, welches aus dem Mikrokölbchen bei 84-88°(Badtemp.)/12 Torr absiedet. Eine Probe des Destillates läßt sich mit Acetanhydrid in Benzol acetylieren; Schmp. 113.5-114°. Dieses Acetylderivat wird durch Mischprobe mit Acetanilid (Schmp. 113.5-114°) identifiziert.

Quantitative Anilinbestimmung:

Das Destillat stellt 100-proz. reines Anilin dar, ist also insbesondere frei von o-Toluidin. Der Beweis hierfür wird durch quantitative IR-Analyse erbracht: (4-5-proz. Cyclohexan-Lösg., Plattenabstand 0.2 mm mit Lösungsmittelkompensation; spezif. Meßbande 8.50 μ): Einwaagen 90.1 und 90.2 mg Destillat; gefunden 90.3 und 90.2 mg Anilin.

Unter der Annahme, daß aus 1 Mol Ausgangsprodukt 3 Mol Anilin entstehen, ergibt sich für die gefundene Anilinmenge von 0.89 g eine Ausbeute von 91.0 % d.Th.. In einem zweiten, in gleicher Weise ausgeführten Versuch werden 0.91 g (93.0 % d.Th.) reines Anilin erhalten.

Versuch der quantitativen Ammoniakbestimmung:

In einem weiteren Versuch wird die konz.-salzsaure Lösung aus dem Bombenrohr in einen 100-ccm-Zweihalskolben gebracht, mit

Methylorange versetzt und mit Tropftrichter und Gasableitungsrohr versehen. Nach dem Eintropfen eines großen Überschusses an starker Natronlauge wird schließlich noch 20 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei aber bereits Anilintröpfchen im unteren Teil des Ableitungsrohres kondensieren. Das Ableitungsrohr ist mit einer Vorlage mit 50.00 ccm n/10-HCl verbunden. Bei der Rücktitration mit n/10-Lauge (Kontrastindikator) kann nur ein Verbrauch von 2.30 ccm n/10-HCl festgestellt werden.

Da auf diese Weise Anilin nicht quantitativ von Ammoniak getrennt werden kann, wird nun nach der Abtrennung des Anilins mit Äther (trotz des dabei auftretenden NH_3 -Verlustes) aus der zurückbleibenden wässrig-alkalischen Phase weiteres NH_3 gewonnen: in der Vorlage von 5.00 ccm n/1-HCl wird durch Titration von ca. 0.3 l Destillat mit n/10-NaOH ein Verbrauch von 1.10 ccm n/1-HCl festgestellt. Die gefundene Ammoniakmenge entspricht demnach $11.00 + 2.30 = 13.30$ ccm n/10-Säure (38.0 % d.Th., berechnet für die Entstehung von 1 Mol NH_3 aus 1 Mol Ausgangsprodukt).

Quantitative CO_2 -Bestimmung:

1.02 g (3.2 mmol) Jacobsonprodukt werden mit 15 ccm konz. HCl durch 24-stdg. Erhitzen auf 235° hydrolysiert. Um beim Öffnen des Rohres keinen CO_2 -Verlust zu erleiden, wird das Rohr nach Vorkühlung mit Trichlor-äthylen/Trockeneis mit flüssigem Stickstoff tiefgekühlt und unter einer Stickstoff-Dusche in voller Weite geöffnet. Nach Anschluß des Rohres an eine Apparatur nach H. Schmid (32) zur quantitativen CO_2 -Bestimmung (unter Luftausschluß) läßt man den Rohrinhalt langsam auftauen und treibt das CO_2 zusammen mit gasförmigem Chlorwasserstoff in einem Strom von Reinstickstoff ab, schließlich unter Erhitzen des Rohrinhaltes auf 55° im Wasserbad (45 Min.). Zur Entfernung des störenden, mitgeführten Chlorwasserstoffgases wird in einer zwischengeschalteten Waschflasche 20-proz., stark salpetersaure Silbernitrat-Lösg. vorgelegt.

Das nun aus CO_2 und N_2 bestehende Gasgemisch wird über eine Glasfritte in 90 ccm 5-6-proz., wässrig-alkoholische, CO_2 -freie Natronlauge geleitet. Nach Zugabe einer konz. Lösung von 7.7 g Ammonchlorid (p.a.) in ausgekochtem Wasser wird

mit einer Lösung von 5.1 g $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (doppeltmolare Menge) in wenig ausgekochtem Wasser das Kohlendioxyd als sofort und gut filtrierbares Bariumcarbonat abgeschieden. Dieses wird unmittelbar auf einem G4-Filtertiegel gesammelt, mit Wasser und Alkohol mehrmals gewaschen, bei 125° drei Stdn. getrocknet und gewogen: 1.6653 g $\text{BaCO}_3 = 8.47 \text{ mMol} = 88.8 \% \text{ d.Th.}$, berechnet für die Bildung von $3.18 \cdot 3 = 9.5 \text{ mMol CO}_2$.

13. Erhitzen von Anthranilsäure mit
konz. Salzsäure auf 235° .

2.05 g (15.0 mMol) Anthranilsäure und 15 ccm konz. Salzsäure werden im Bombenrohr 24 Stdn. auf 235° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres entweicht CO_2 unter Zischen. Aus der dunkelbraunen, alkalischgemachten Lösung lassen sich durch Ausschütteln mit Äther bei anschließender Destillation aus dem Mikrokölbchen bei $84-88^\circ$ (Badtemp.)/12 Torr 1.27 g (91.3 % d.Th.) an reinem Anilin gewinnen (IR-spektroskopischer Vergleich).

D. Synthese von Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril.

1. o-Nitro-benzonitril.

Die Verbindung wird nach T. Sandmeyer (55) in einer von J. Pinnow und E. Müller (56) verbesserten Vorschrift aus o-Nitroanilin hergestellt. Bei einem 100 g-Ansatz werden 58 % d.Th. an kristallisiertem o-Nitro-benzonitril gewonnen.

Zur Reinigung des Produktes empfiehlt es sich, die lange dauernde Heißdampfdestillation zu ersetzen durch eine Auskochung des schwarzen, schmierigen Reaktionsharzes mit Äthanol. Das hierbei erhaltene Kristallisat ist nach erneutem Umkristallisieren aus Äthanol sehr rein; Schmp. $106-109^\circ$ (Lit. 110°).

2. o-Amino-benzonitril.

Die Reduktion wird nach A. Reissert und F. Grube (57) mit SnCl_2/HCl bei $20-30^\circ$ durchgeführt. Das sehr stark verunrei-

nigte, schwarze Produkt wird durch Kristallisation aus Äther mit einer Ausbeute von 55-60 % d.Th. in fast farblosen, langen Spießen vom Schmp. 48-50° (Lit. 50°) gewonnen.

3. Erhitzen von o-Amino-benzonitril.

0.15 g o-Amino-benzonitril werden 2 Stdn. zum Sieden erhitzt (Badtemp. 270-320°). Außer geringer Dunkelbraunfärbung des Materials tritt keine Veränderung ein.

4. Erhitzen von o-Amino-benzonitril mit Ammonchlorid.

0.15 g des Nitrils werden mit 0.4 g Ammonchlorid in Xylol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Da hierbei keine Veränderung des Ausgangsmaterials eintritt, wird ein gleicher Ansatz ohne Lösungsmittel im Metallbad langsam aufgeheizt, bis nach etwa 3/4 Stdn. alles NH_4Cl absublimiert ist. Das Material färbt sich dabei dunkelbraun; die Bildung von Tricyclo-chinazolin ist nicht feststellbar. Deshalb werden unter Weiterheizen bis 315° nochmals 0.5 g NH_4Cl zugegeben. Das Ausgangsmaterial bleibt unverändert.

5. Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril und

Gattermannkupfer bzw. Gattermannkupfer + Ammonchlorid.

2.36 g (20.0 mMol) o-Amino-benzonitril werden mit der gleichen Gewichtsmenge trockenen Gattermann-Kupfers innig verrieben und im Reagensglas schnell erhitzt (Metallbad); bei etwa 215° setzt Ammoniakentwicklung ein. Man erhitzt im Laufe von 15 Min. unter Rühren mit einem Glasstab bis 235°; die NH_3 -Entwicklung läßt nach, das Reaktionsgemisch wird steifer, trägt aber noch Kupferfarbe. Die Temperatur wird innerhalb 30 Min. bis 280° gesteigert.

Das nach dem Erkalten schwarze und steinharte Reaktionsprodukt wird mit dem Glas fein pulverisiert und im Heißeextraktor mit Trichlor-äthylen extrahiert (Nachzerkleinerung ist

nötig). Das gelbe Produkt wird abgenutscht. Durch Abziehen des Lösungsmittels und Digerieren des schwarzen Rückstandes mit Aceton wird weiteres Material gewonnen. Nach mehrmaligem Waschen mit Aceton erhält man 0.84 g (41 % d.Th.) sehrreines Tricyclo-chinazolin vom Schmp. 308-311° (Sintern 304°); Misch-Schmp. 310-311°.

Zur quantitativen Bestimmung des gebildeten Ammoniaks führt man die Reaktion im Stickstoffstrom aus. Das mitgeführte NH_3 wird in einer Vorlage mit mehr als der berechneten Menge $n/1\text{-HCl}$ aufgefangen und der Überschuß an HCl wird mit $n/1\text{-NaOH}$ zurücktitriert. Die in den Versuchen 3-5 bestimmten NH_3 -Mengen betragen 54-64 % d.Th., berechnet für die Entwicklung von 2 NH_3 aus 3 Molekülen o-Amino-benzonitril.

Behandelt man o-Amino-benzonitril mit Gattermann-Kupfer unter gleichzeitiger Anwesenheit von Ammonchlorid, so läßt sich die Ausbeute an Tricyclo-chinazolin beachtlich steigern (51-60 % d.Th.; vgl. Tab.9 S. 40).

6. Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril und CuCl .

0.50 g (4.24 mMol) o-Amino-benzonitril werden mit 0.33 g CuCl vermischt und im Reagensglas innerhalb 30 Min. von 180-230° erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erfolgt in der üblichen Weise und liefert 0.28 g Tricyclo-chinazolin vom Schmp. 310-311° (61.9 % d.Th.). Die Bedingungen und Ergebnisse der obigen Versuche sind in Tab. 10 (S. 40) zusammengestellt.

7. Darstellung von Tricyclo-chinazolin aus o-Amino-benzonitril und Natrium-amid.

1.18 g (10.0 mMol) o-Amino-benzonitril werden in einem mit CaCl_2 -Rohr verschlossenen Reagensglas mit 20 mg (0.5 mMol) Natriumamid vermischt, in ein Metallbad von 100° gebracht und im Laufe von 15 Min. auf 300°, in weiteren 45 Min. auf 335° erhitzt. Die zunächst schwachgelbe, trübe Schmelze färbt sich unter Klarwerden dunkelorange und schließlich schwarz - braun; dabei entweicht Ammoniak. Beim Erkalten rührt man mit einem Glasstab, um das schnell erstarrende Produkt zu verteilen.

Nach Zugabe von 1 ccm Wasser und 5 ccm Aceton wird auf dem Wasserbad erwärmt; dadurch wird von schwarzen, schmierigen Nebenprodukten befreit. Beim Erkalten fällt in vielen Fällen schmelzpunktreines Tricyclo-chinazolin an: Schmp. 310 bis 311°, Misch-Schmp. 310-311°; Ausbeute 0.84-0.89 g (81 bis 86 % d.Th.). Eine evtl. nötige weitere Reinigung ist bequem durch Hülsenextraktion mit Trichlor-äthylen zu erzielen.

Die Zusammenstellung der unter verschiedensten Bedingungen durchgeführten Versuche ist in Tab.11 auf S. 41 zu finden. Die Aufarbeitung erfolgt stets wie oben. Entsteht kein Tricyclo-chinazolin, so ist das schwarze, harzige Reaktionsprodukt restlos in Aceton löslich. Eine NH_3 -Entwicklung bei der Reaktion wird auch dann beobachtet. Die Schwärzung der Reaktionsprodukte setzt nach 20-30 Min. ein.

8. o-Amino-benzonitril und Lithium-Metall bei 200-240°.

0.81 g (6.86 mMol) o-Amino-benzonitril werden mit 5-10 mg (ca. 1 mMol) blankem Li-Metall 40 Min. auf 130-200° und 80 Min. auf 200° erhitzt. Nach etwa 15 Min. wird schwache NH_3 -Entwicklung beobachtet; die Masse färbt sich stark dunkel. Bei rund 200° setzt stärkere Ammoniakentwicklung ein; das Produkt wird schwarz und zäh. Beim Erkalten erstarrt es harzig. Mit Aceton/Wasser (9:1) ist die Masse fast ganz löslich. Aber auch der unlösliche, schwarze Anteil enthält kein Tricyclo-chinazolin.

9. Umsetzung von o-Amino-benzonitril mit KNH_2 in flüssigem NH_3 und Thermolyse des Produktes zu Tricyclo-chinazolin.

0.98 g (25.0 mMol) blankes Kalium werden bei -35° in flüssigem Ammoniak gelöst (30 mg Fe_2O_3 als Katalysator) und unter Rühren mit 1.00 g (8.44 mMol) o-Amino-benzonitril umgesetzt. Nach 6-stdg. Reaktionszeit bei -35 bis -30° läßt man über Nacht das Ammoniak langsam abdampfen und hydrolysiert am nächsten Tag mit feuchtem Äther, dem man schließlich Methanol

und Wasser zusetzt. Tricyclo-chinazolin hat sich nicht gebildet, wie das Ausbleiben eines unlöslichen Niederschlages erkennen läßt.

Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Aus der mit KOH getrockneten, ätherischen Lösung werden schließlich 0.91 g eines farblosen, gut kristallisierten Stoffes vom Schmp. 117-119° erhalten; der Schmp. steigt beim Umkristallisieren aus Benzol auf 118-119°.

(41) 7.297 mg Subst.: 16.602 mg CO₂, 3.680 mg H₂O
4.685 " " : 0.984 ccm N₂ bei 25°/721 Torr;
C₇H₉N₃ (135.17) Ber. C 62.20 H 6.71 N 31.09
Gef. C 62.09 H 5.64 N 22.88
(Ber. für Anthranilsäure-amidin).

Beim Erhitzen des unbekannten Stoffes ohne Katalysator auf 150° ist keine Tricyclo-chinazolin-Bildung zu erkennen. Erst bei Zugabe von 20 mg (0.5 mmol) Natrium-amid zu 0.60 g des Produktes kann nach 2-stäg. Erhitzen auf 240-340° ein Umsatz festgestellt werden; der in Aceton/Wasser unlösliche Rückstand des schwarzbraunen Produktes liefert nach der Heißeextraktion mit Trichloräthylen 0.18 g Tricyclo-chinazolin vom Schmp. 310-311°.

VIII. Untersuchungen mit 2-Hydroxy-3-phenyl- und 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol.

1. o-Amino-benzophenon.

Die Darstellung von o-Amino-benzophenon erfolgt nach I.C.E. Simpson (58) aus Anthranilsäure.

2. 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol.

Die Verbindung wird durch wiederholte Nacharbeitung der von K.v. Auwers (42) angegebenen Vorschrift aus o-Amino-benzophenon durch Diazotierung und anschließende Sulfitreduktion hergestellt. Wird die Reaktion bei energischer mechanischer Rührung unter Eiskühlung ausgeführt, so fällt ziemlich rei-

nes Produkt an; Schmp. (roh) 116-117°(Z) (Lit. 125-126°), Rohausbeute 60-65 % d.Th. (Lit. 65-70 % d.Th.). Dieses Produkt ist sehr luft- und feuchtigkeitsempfindlich; bei der Reinigung aus Benzol fallen die Ausbeuten auf 25-30 % d.Th.. Aber auch diese Ausbeuten werden nur erreicht, wenn bereits ziemlich reines, also bei guter Rührung hergestelltes Produkt eingesetzt wird, welches vor dem portionsweisen Eintragen in heißes Benzol noch pulverisiert wird, um eine schnelle Auflösung zu gewährleisten.

Die so erhaltenen, schwach gelbgefärbten Kristalle schmelzen bei 123-124°(Z) und sind in Stickstoffatmosphäre 3-4 Monate bei nur geringer Zersetzung haltbar. Eine Probe wird nach 3-maligem Umkristallisieren aus Benzol 6 Stdn. bei 40° unter Hochvakuum getrocknet und analysiert:

(36) 4.544 mg Subst.: 12.39 mg CO₂, 1.95 mg H₂O
 5.218 " " : 0.631 ccm N₂ bei 28°/734 Torr;
 C₁₃H₁₀N₂O (210.23) Ber. C 74.27 H 4.80 N 13.32
 Gef. C 74.41 H 4.81 N 13.27

3. 3-Phenyl-indazol-sulfonsäure-(2) (Natriumsalz).

Aus der wässrig-alkalischen Mutterlauge von 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol fallen beim Stehen über Nacht oder bei Zugabe von verd. Salzsäure sofort farblose, glänzende, lange Nadeln des Natriumsalzes von 3-Phenyl-indazol-sulfonsäure-(2); Schmp. 90-230°. Die Ausbeuten liegen zwischen 31-36 % d.Th..

4. 3-Hydroxy-2-phenyl-indazol.

4.80 g 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol werden nach K.v. Auwers (42) mit 25 ccm 1n-Natronlauge übergossen und 3/4 Stdn. unter Durchleiten von Wasserdampf erhitzt, bis keine öligen Tröpfchen von Benzophenon mehr übergehen.

Das Produkt wird aus Äthanol kristallisiert in farblosen Nadeln erhalten (43 % d.Th.); Schmp. 208-210° (Sintern 205°), Lit. 200-204°, 212° und 217-218°.

5. 3-Hydroxy-indazol (Indazolon).

Indazolon wird aus Anthranilsäure über Hydrazino-benzoesäure dargestellt (72). Das Produkt kristallisiert aus Äthanol in zwei Kristallformen (Nadeln und Blättchen) vom gleichen Schmelzpunkt.

6. Reaktion des Na-Salzes von 3-Phenyl-indazol-sulfonsäure-(2) mit konz. Salzsäure.

2-stdg. Erhitzen des Natriumsalzes mit konz. Salzsäure auf dem Wasserbad führt zu 3-Phenyl-indazol, wie bereits K. v. Auwers und K. Hüttenes (42) berichten. Durch Einwirkung von verd. Salzsäure bei Raumtemp. erhält v. Auwers einen neutral reagierenden, in Wasser schwer löslichen Stoff, für dessen Struktur er die eines "Sulfon-oxyds" annimmt.

Bei der Nacharbeitung des Versuches zeigt sich aber, daß man aus 1.00 g an Natriumsalz und 8 ccm Wasser + 2 ccm konz. HCl 0.90 g eines sich sofort abscheidenden Stoffes erhält, welcher in Wasser leicht löslich ist und sauer reagiert ($p_H 2-3$). Der Schmp. der Verbindung von $191-193^\circ$ (Sintern 160°) steigt beim Umkristallisieren aus Eisessig/Essigester auf $195-196^\circ$ und stimmt mit dem Lit.-Schmp. überein.

7. Die Reaktion von 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol mit SO_2 in Eisessig.

0.30 g (1.6 mmol) 2-Hydroxy-3-phenyl-indazol vom Schmp. 123 bis 124° werden mit 20 ccm Eisessig und 5 ccm käuflicher Bisulfitleauge übergossen und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Bei der anschließenden portionsweisen Zugabe von Soda tritt noch im Säuren eine farblose Fällung auf; Roh-Schmp. $115-248^\circ$.

Das Produkt ist leicht löslich in Wasser und gibt mit konz. Salzsäure den charakteristischen farblosen Niederschlag von "3-Phenyl-indazol-sulfon-oxyd" vom Schmp. $195-196^\circ$; es han-

delt sich also um das Na-Salz der 3-Phenyl-indazol-sulfonsäure-(2): Ausbeute 0.31 g (70.7 % d.Th.).

3-Phenyl-indazol als Reduktionsprodukt kann nicht aufgefunden werden.

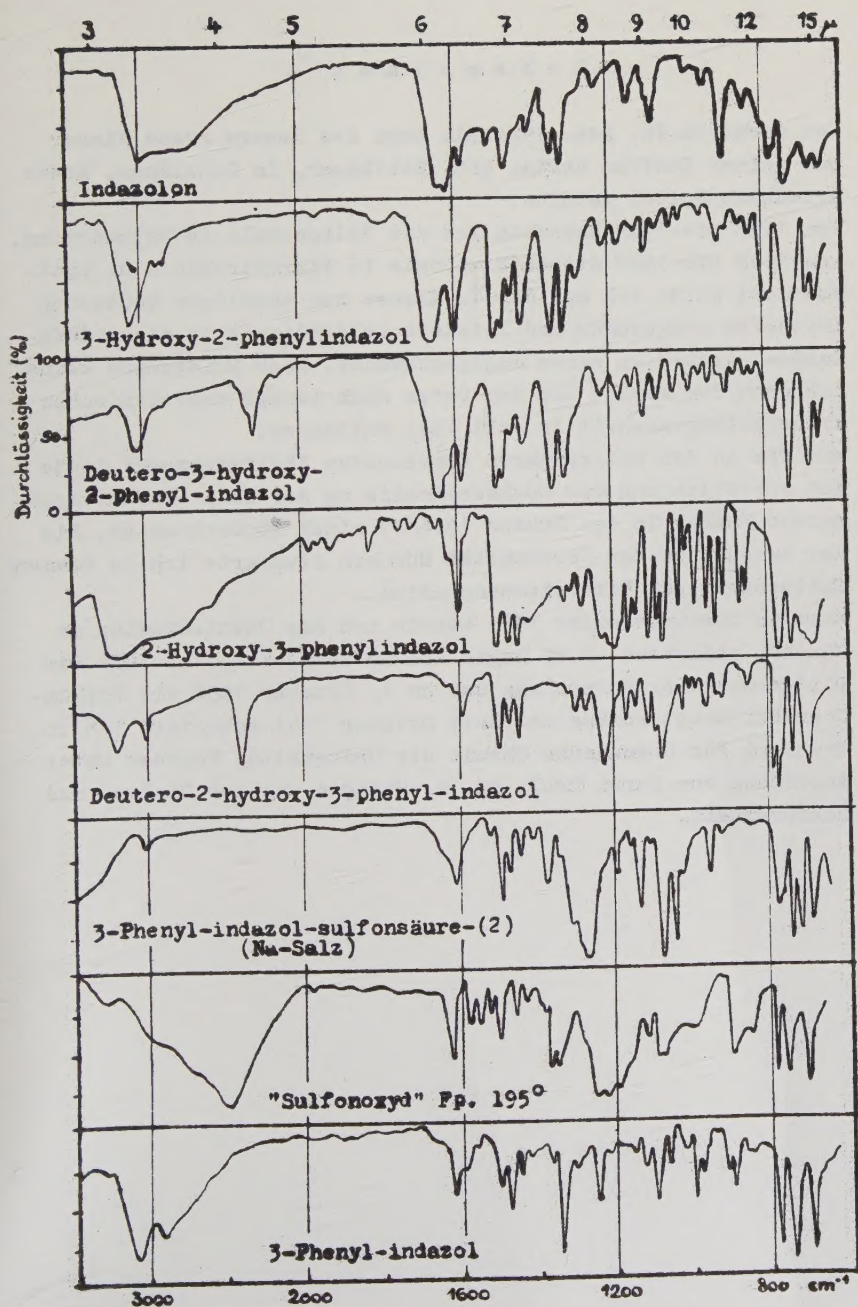
Literaturverzeichnis

- (1) R. Huisgen u. H. Nakaten, Liebigs Ann. Chem. 586, 84 (1954)
- (2) K. v. Auwers u. W. Schaich, Ber. deutsch. chem. Ges. 54,
1178 (1921)
- (3) E. Fischer u. J. Tafel, Liebigs Ann. Chem. 227, 303 (1885)
- (4) Ph. Schäd, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 213 (1893)
- (5) K. v. Auwers u. M. Düesberg, Ber. deutsch. chem. Ges. 53,
1179 (1920)
- (6) H. J. Koch, Dissertation Universität München 1954
- (7) K. v. Auwers, J. prakt. Chem., 108(2), 313 (1924)
- (8) G. Brauer, Handb. d. präp. anorgan. Chemie S.243 (1954)
- (9) C. Djerassi u. C. R. Scholz, J. Amer. Chem. Soc. 70,
417 (1948)
- (10) H. Gilman, Org. Reactions VIII, 258 (1954)
- (11) W. Friedrich u. K. Bernhauer, Angew. Chem. 67, 707 (1955)
- (12) T. Hoshino u. K. Shimodaira, Liebigs Ann. Chem. 520,
19 (1935)
- (13) B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 70, 2617 (1948)
B. Witkop, ebenda 71, 2559 (1949)
- (14) K. v. Auwers u. K. Hüttenes, Ber. deutsch. chem. Ges.
55, 1131 (1922)
- (15) H. Staudinger u. N. Kon, Liebigs Ann. Chem. 384, 103 (1911)
- (16) K. v. Auwers, Ber. deutsch. Chem. Ges. 29, 1255 (1896)
K. v. Auwers u. P. Strödter, ebenda 59, 529 (1926)
- (17) D. H. Hey u. R. D. Mulley, J. chem. Soc. (London)
(1952), 2276
- (18) P. L. Pickard u. G. W. Polly, J. Amer. chem. Soc. 76,
5169 (1955)
- (19) A. Vilsmeier, Chemiker-Ztg. 75, 133 (1951)
A. Vilsmeier u. A. Haack, Ber. deutsch. chem. Ges. 60,
119 (1927)
- (20) H. R. Snyder, C. B. Thompson u. R. L. Hinman, J. Amer.
chem. Soc. 74, 2009 (1952)
- (21) R. A. Abramovitch, J. chem. Soc. (London) (1957), 1413
- (22) J. Colonge u. P. Rochas, Bull. Soc. chim. France (1948), 818
- (23) H. Hopff u. K. Koulen, Chem. Ber. 85, 897 (1952)

- (24) S. Hishida, C. A. (1952), 5038 i
- (25) L. Hozer u. St. v. Niementowski, J. prakt. Chem.
116(2), 43 (1927)
- (26) M. Häring u. T. Wagner-Jauregg, Helv. chim. Acta 40,
852 (1957)
- (27) P. Jacobson u. L. Huber, Ber. dtsch. chem. Ges.
41, 668 (1908)
- (28) L. Gattermann, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1219 (1890)
- (29) G. Ciamician, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4200 (1904)
- (30) G. Plancher u. E. Tornani, Gazz. chim. Ital.
35 I, 461 (1905)
- (31) N. D. Zelinsky, Chemiker-Ztg. 27, 554 (1903)
- (32) H. Schmid u. K. Schmid, Helv. chim. Acta 36, 498 (1953)
- (33) J. Kozak u. A. Kalmus, C. (1934 I), 3595
- (34) V. Boekelheide u. C. E. Larrabee, J. Amer. chem. Soc.
72, 1240 (1950)
- (35) E. Clar u. D. G. Stewart, J. chem. Soc.(London)(1958), 23
- (36) V. Boekelheide u. R. J. Windgassen, J. Amer. chem. Soc.
80, 2020 (1958)
- (37) W. Brügel, Einführung in die Ultrarotspektroskopie,
Darmstadt 1957, S. 240 u. 326
- (38) H. Dannenberg, U. Schiedt u. W. Steidle, Z. Naturforsch.
8B, 269 (1953)
- (39) P. J. Launer u. D. A. Mc Cauly, Analytic. Chem.
23, 1875 (1951)
- (40) R. Huisgen u. F. Jakob, Liebigs Ann. Chem. 590, 37 (1954)
- (41) E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 478 (1881)
E. Fischer u. H. Kuzel, Liebigs Ann. Chem. 221, 261 (1883)
E. Fischer u. J. Tafel, ebenda 227, 303 (1885)
- (42) K. v. Auwers, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 1255 (1896)
K. v. Auwers u. K. Hüttenes, Ber. dtsch. chem. Ges.
55, 1112 (1922)
K. v. Auwers u. P. Strödter, Ber. dtsch. chem. Ges.
59, 529 (1926)
- (43) M. P. Freundler u. De Laborderie, Bull. Soc. chim France
(4)1, 234 (1907); ebenda (4)9, 738 (1911)
- (44) Nach Beilsteins Handbuch der organ. Chemie, Berlin 1944,
4. Aufl., 2. Ergänz.-Werk Bd. 22, S. 56

- (45) K. v. Auwers u. R. Dereser, Ber. dtsh. chem. Ges.
52, 1340 (1919)
- (46) A. S. Keston, D. Rittenberg u. R. Schoenheimer, J. biol.
Chemistry 122, 227 (1937)
- (47) O. Wallach u. M. Wüsten, Ber. dtsh. chem. Ges.
16, 144 (1883)
- (48) A. Wischnegradsky, Ber. dtsh. chem. Ges. 13, 2400 (1880)
- (49) L. Hoffmann u. W. Königs, Ber. dtsh. chem. Ges.
16, 728 (1883)
- (50) E. Bamberger, F. Lengfeld, Ber. dtsh. chem. Ges.
23, 1138 (1890)
E. Bamberger u. W. Dieckmann, ebenda 26, 1205 (1893)
- (51) H. Rupe, M. Seiberth u. W. Kussmaul, Helv. chim Acta
3, 75 (1920)
- (52) R. Willstätter u. E. Waldschmidt, Ber. dtsh. chem. Ges.
54, 123 (1921)
- (53) H. M. Randall, Infrared Determination of Organic Structures, New York 1942, S. 20 u. 40
- (54) H. Schmid, A. Ebnöther u. P. Karrer, Helv. chim Acta
33, 1491 (1950)
- (55) T. Sandmeyer, Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 1492 (1885)
- (56) J. Pinnow u. E. Müller, Ber. dtsh. chem. Ges.
28, 151 (1895)
- (57) A. Reissert u. F. Grube, Ber. dtsh. chem. Ges.
42, 3712 (1909)
- (58) J. C. E. Simpson et al., J. Chem. Soc. (London), (1945)
S. 646; Org. Syntheses Vol. 32, S. 8
- (59) Shriner-Fuson, The Systematic Identification of Organic Compounds, New York 1956, S. 212
- (60) Ebenda, S. 219
- (61) E. Bamberger, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 1780 (1899)
- (62) G. Wittig, H. Tenhaeff, W. Schoch u. G. König, Liebigs
Ann. Chem. 572, 1 (1951)
- (63) W. Theilacker u. H. Kalenda, Liebigs Ann. Chem. 584, 87 (1953)
- (64) F. Baumann, B. Bienert, G. Rösch, H. Vollmann u. W. Wolf,
Angew. Chem. 68, 133 (1956)
- (65) H. C. Carrington, J. chem. Soc. (London) (1955), 2527

- (66) H. Z. Lecher u. W. B. Hardy, J. Amer. chem. Soc.
70, 3789 (1948)
- (67) R. Wolffenstein, Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 2993 (1893)
- (68) E. Bamberger u. F. Tschirner, Ber. dtsh. chem. Ges.
32, 1882 (1899)
- (69) E. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. 8, 1589 (1875)
- (70) H. v. Pechmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 863 (1895)
R. Möhlau, ebenda 45, 2233 (1912)
W. Davies, J. chem. Soc. (London) 121, 715 (1922)
- (71) Nach Beilsteins Handbuch der organ. Chemie, Berlin 1944,
4. Aufl., 2. Ergänzt.-Werk Bd. 6, S. 24
- (72) Org. Syntheses Coll. Vol. III, S. 475



L e b e n s l a u f

Ich wurde am 28. Dez. 1924 als Sohn des Bauern Franz Wimmer und seiner Ehefrau Berta, geb. Koblbauer, in Schalkham, Kreis Griesbach/Rottal geboren.

Von 1931 bis 1938 besuchte ich die Volksschule in Weihmörting, von 1938 bis 1942 die Aufbauschule in Pfarrkirchen a.d. Rott. Von dort wurde ich aus der 7. Klasse zur damaligen Deutschen Luftwaffe eingezogen und leistete Kriegsdienst in einem Luftlande-, später in einem Jagdgeschwader. Nach Kriegsende wurde ich nach der Flucht aus dem Osten nach kurzer amerikanischer Kriegsgefangenschaft im Juli 1945 entlassen.

Mit dem in den Kriegsjahren zuerkannten "Reifevermerk" legte ich zur Erlangung der Hochschulreife an der Phil.-Theol. Hochschule Passau in den Jahren 1946/47 einen Förderkurs ab. Bis zur Annahme an der Universität München studierte ich in Passau Philosophie und Naturwissenschaften.

Erst im Sommersemester 1949 konnte ich das Chemiestudium in München aufnehmen. Dort legte ich im Sommersemester 1951 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und am 1. Oktober 1954 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Seit Oktober 1954 arbeitete ich im Institut für Organische Chemie der Universität München unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Huisgen an der Diplom- und Doktorarbeit.

